

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und  
Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Malte Kelm

Residuelle Thrombozytenreaktivität in Aspirin und  
Clopidogrel behandelten Patienten nach  
interventionellem PFO/ASD Verschluss

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Valérie-Sophia Popp

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Hohlfeld

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Polzin A, Dannenberg L, Popp VS, Kelm M, Zeus T: Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after interventional patent foramen ovale/atrium septum defect closure. *Platelets*, 2016. **27**(4): p. 317-21 (1)

## ZUSAMMENFASSUNG:

Für Patienten nach interventionellem Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (PFO) oder eines Atriumseptumdefekts (ASD) gibt es kein evidenzbasiertes antithrombozytäres Medikamentenregime. Die Herausforderung hierbei entsteht vor allem durch das postinterventionelle Auftreten von sowohl ischämischen- als auch Blutungskomplikationen. Zusätzlich sind die interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf plättchenhemmende Medikamente sehr groß. Ziel der vorliegenden Studie ist es Inzidenz und mögliche Ursachen der residuellen Plättchenreaktivität genauer zu erforschen und einen möglichen Zusammenhang mit auftretenden klinischen Komplikationen zu analysieren.

Wir schlossen 140 Patienten, die einen interventionellen PFO/ASD-Verschluss erhielten, in unsere monozentrische Beobachtungsstudie mit ein. Als primären Endpunkt definierten wir das Auftreten von unzureichender plättchenhemmender Wirkung (*high-on-treatment-platelet-reactivity [HTPR]*) bei Clopidogrel- bzw. Aspirineinnahme. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von klinischen Komplikationen wie Tod, Myokardinfarkt, Blutung, Schlaganfall und Bildung eines Thrombus am Okkluder. Clopidogrel HTPR wurde mit Hilfe des VASP-Assays (*vasodilator-stimulated phosphoprotein*) ermittelt, Aspirin HTPR durch Lichttransmissionsaggregometrie (LTA).

Bei 71% der Patienten wurde eine unzureichende antithrombozytäre Wirkung von Clopidogrel beobachtet, lediglich bei 4% eine unzureichende Wirkung von Aspirin. Insgesamt traten 12 Komplikationen auf, die sich auf neun Blutungsvorfälle (davon drei schwere Blutungen) und drei transiente ischämische Attacken (TIAs) verteilten. Kein Fall eines Schlaganfalls oder Okkluderthrombus wurde verzeichnet. Ein Zusammenhang zwischen dem primären und dem sekundären Endpunkt konnte nicht nachgewiesen werden.

Clopidogrel HTPR tritt im vorliegenden Patientenkollektiv sehr häufig auf. Zusätzlich gab es keinen Fall eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Okkluderthrombus. Die Zusammenschau der Ergebnisse führt uns zur Hypothese, dass der Vorteil einer zusätzlichen plättchenhemmenden Therapie mit Clopidogrel fragwürdig ist und in groß angelegten klinischen Studien überprüft werden muss.

## Abkürzungen

<b>Abb.</b>	Abbildung	<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>ACT</b>	activated clotting time	<b>TIA</b>	Transiente ischämische Attacke
<b>ASD</b>	Atriumseptumdefekt	<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	<b>VASP</b>	vasodilator-stimulated phosphoprotein
<b>COX</b>	Cyclooxygenase		
<b>DAPT</b>	Duale Anti-Plättchen Therapie		
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat		
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology		
<b>HTPR</b>	high on-treatment platelet reactivity		
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit		
<b>LTA</b>	Lichttransmissionsaggregometrie		
<b>LTPR</b>	low on- treatment platelet reactivity		
<b>mRS</b>	modified Rankin Scale		
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika		
<b>OAK</b>	Orale Antikoagulation		
<b>PFO</b>	Persistierendes Foramen ovale		
<b>PPI</b>	Protonenpumpeninhibitor		
<b>PRI</b>	platelet reactivity index		
<b>PTT</b>	Partielle Thromboplastinzeit		
<b>SJM</b>	St. Jude Medical		
<b>Tab.</b>	Tabelle		
<b>TAVI</b>	transcatheter aortic valve implantation		

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	- 1 -
1.1 Persistierendes Foramen Ovale (PFO) .....	- 1 -
1.1.1 Physiologie des Foramen ovale.....	- 1 -
1.1.2 Häufigkeit und Komplikationen des PFO.....	- 1 -
1.1.3 Diagnostik und Therapie des PFO .....	- 3 -
1.2 Atriumseptumdefekt (ASD).....	- 4 -
1.2.1 Häufigkeit und Formen des Atriumseptumdefekts.....	- 4 -
1.2.2 Klinische Symptome und Komplikationen des ASD .....	- 6 -
1.2.3 Diagnostik und Therapie des ASD .....	- 6 -
1.3 Interventioneller PFO/ASD Verschluss.....	- 7 -
1.4 High on-treatment platelet reactivity (HTPR) .....	- 8 -
1.4.1 Definition.....	- 8 -
1.4.2 Clopidogrel HTPR.....	- 9 -
1.4.3 Aspirin HTPR.....	- 11 -
2 Ziele dieser Arbeit .....	- 12 -
3 Methoden.....	- 13 -
3.1 Studiendesign.....	- 13 -
3.2 Patientenkollektiv .....	- 13 -
3.3 Dokumentation .....	- 13 -
3.4 Durchführung des interventionellen PFO/ASD-Verschluss.....	- 14 -
3.5 Periinterventionelle Thrombozytenhemmung .....	- 15 -
3.6 Postinterventionelle Thrombozytenhemmung.....	- 16 -
3.7 Primärer Endpunkt: Thrombozytenfunktionstest.....	- 17 -
3.7.1 VASP .....	- 17 -
3.7.2 Lichttransmissionsaggregometrie (LTA).....	- 18 -
3.8 Sekundäre Endpunkte und Kontrolluntersuchungen.....	- 19 -
3.9 Statistische Auswertung.....	- 21 -
4 Ergebnisse .....	- 22 -
4.1 Patientencharakteristika .....	- 22 -
4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung .....	- 22 -
4.1.3 Indikationsursachen zum PFO/ASD-Verschluss .....	- 23 -
4.1.2 Interventionserfolg .....	- 24 -

4.1.4 Begleiterkrankungen und Begleitmedikation .....	- 25 -
4.2 Primärer Endpunkt: Häufigkeit von Aspirin und Clopidogrel HTPR .....	- 27 -
4.2.1 Clopidogrel und Aspirin HTPR im gesamten Patientenkollektiv .....	- 27 -
4.2.2 Clopidogrel und Aspirin HTPR in verschiedenen Patientensubgruppen.....	- 28 -
4.3 Sekundäre Endpunkte: Aufgetretene Komplikationen .....	- 35 -
4.3.1 Allgemeine Komplikationen .....	- 35 -
4.3.2 Zusammenhang zwischen Komplikationen und klinischen Merkmalen .....	- 36 -
4.4 Zusammenhang zwischen HTPR und aufgetretenen Komplikationen.....	- 38 -
4.4.1 Zusammenhang zwischen HTPR und allgemeinen Komplikationen .....	- 38 -
4.4.2 Zusammenhang zwischen HTPR und ischämischen Ereignissen.....	- 40 -
4.4.3 Zusammenhang zwischen HTPR und Blutungsereignissen .....	- 41 -
4.5 Zusammenhang zwischen Antikoagulation und aufgetretenen Blutungen.....	- 43 -
5 Diskussion.....	- 44 -
5.1 Clopidogrel HTPR.....	- 44 -
5.2 Aspirin HTPR.....	- 48 -
5.3 Zusammenhang zwischen HTPR und Komplikationen .....	- 50 -
5.4 Notwendigkeit der dualen Thrombozytenhemmung mittels Aspirin und Clopidogrel	- 52 -
6 Schlussfolgerung .....	- 55 -
7 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	- 56 -

# 1 Einleitung

## 1.1 Persistierendes Foramen Ovale (PFO)

### 1.1.1 Physiologie des Foramen ovale

Das Foramen ovale ist eine offene Verbindung in der Herzwand zwischen dem rechten und linken Vorhof und hat beim Fetus eine lebenswichtige Funktion. Es entsteht während der embryologischen Entwicklung des Herzens durch einen verbleibenden Spalt zwischen dem Septum primum und dem später entstehenden Septum secundum. Aufgabe des Foramen ovale ist es, einen Großteil des Blutes ohne Umwege über die noch nicht entfalteten Lungen in das linke Herz zu leiten, so dass von dort der Körper direkt mit oxygeniertem Blut versorgt werden kann. Nach der Geburt und dem Einsetzen der Atmung, das mit einer Reduktion des Widerstands in den Lungen und einer im Vergleich zum rechten Herzen relativen Drucksteigerung im linken Kreislauf einhergeht, kommt es in den meisten Fällen innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen zu einem spontanen Verschluss des Foramen ovale. Es bildet sich eine bindegewebige Einbuchtung, die Fossa ovalis. (2,3)

### 1.1.2 Häufigkeit und Komplikationen des PFO

In ca. 25% der Fälle schließt sich das Foramen ovale jedoch nicht und es bleibt eine Verbindung zwischen den zwei Vorhöfen bestehen. (4,5) Dieser Zustand ist grundsätzlich nicht pathologisch und wird nicht zu den angeborenen Herzfehlern gezählt. Ein PFO (s. Abb. 1) ist deshalb zunächst auch nicht behandlungsbedürftig. Erst wenn Komplikationen auftreten, muss über eine Rezidivprophylaxe nachgedacht werden. Das PFO kann sich in bestimmten Situationen, die mit einer Drucksteigerung im rechten Vorhof einhergehen (z.B. Valsalva-Manöver), ventilartig öffnen und einen Blutstrom in den linken Vorhof zulassen. Kommt es durch diese Öffnung zum Übertritt von thrombotischem Material, kann der entstandene Embolus ins Gehirn gelangen und eine transiente ischämische Attacke (TIA) oder einen Schlaganfall auslösen (paradoxe Embolie). Das Risiko eine paradoxe Embolie zu erleiden scheint zu steigen, wenn

gleichzeitig ein Vorhofseptumaneurysma vorliegt. (6) Mehrere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von sogenannten kryptogenen Schlaganfällen (ohne erkennbare Ursache) und dem Vorliegen eines PFOs. In einer Studie von 2007 konnte bei 44% der Patienten unter 55 Jahren, die einen kryptogenen Schlaganfall erlitten hatten, ein PFO gefunden werden, wohingegen nur 14% der Patienten mit Schlaganfall aufgrund einer bekannten Ursache (z.B. Vorhofflimmern) ein PFO aufwiesen. Auch bei Patienten über 55 Jahren wurde zwischen den zwei Gruppen ein signifikanter Unterschied gefunden (28% vs. 12%), der allerdings weniger ausgeprägt war. (6) Ein Grund für den scheinbar abnehmenden Zusammenhang in älteren Patientenkollektiven, könnte sein, dass in höherem Alter sowohl die Anzahl der Schlaganfälle, als auch die Ursachenquellen zunehmen. (7) Weitere seltene Komplikationen eines PFOs können sich in Form von nicht-zerebralen arteriellen Embolien, Migräneanfällen, einer Dekompressionskrankheit (Bildung von Gasblasen im Gefäßsystem durch zu schnelle Druckentlastung z.B. beim Tauchen) oder dem Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom (Symptomkomplex bestehend aus einer abnehmenden Sauerstoffsättigung und folgender Dyspnoe bei Lagewechsel u.a. ausgelöst durch einen intrakardialen Rechts-Links-Shunt) zeigen.

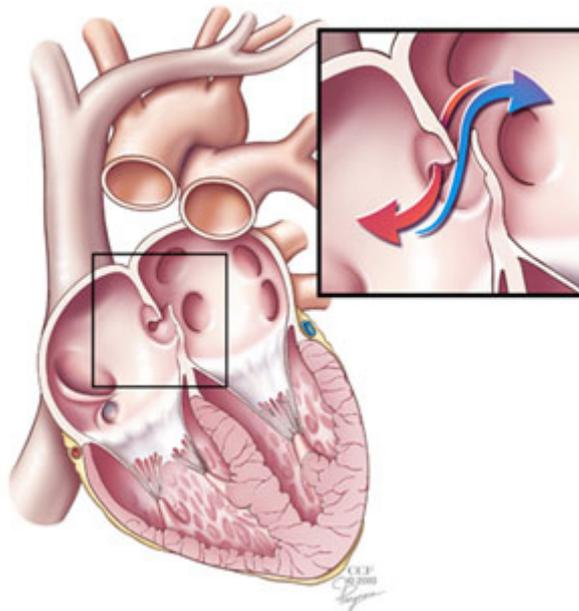


Abb. 1: Darstellung eines PFOs

Mit freundlicher Genehmigung der Cleveland Clinic Foundation, Ohio, USA (8)

### 1.1.3 Diagnostik und Therapie des PFO

Bei der Diagnostik eines PFOs ist die transösophageale Echokardiographie der transthorakalen überlegen. (9) Bei der Untersuchung wird eine mit Luft aufgeschäumte Kochsalzlösung, die als Kontrastmittel dient, in eine periphere Vene injiziert. Daraufhin kann bei bestehendem PFO und Valsalva-Manöver ein Übertritt von kleinen Bläschen aus dem rechten in den linken Vorhof beobachtet werden. Behandelt werden muss ein PFO jedoch erst, nachdem eine TIA oder ein kryptogener Schlaganfall aufgetreten ist. Selbst dann bleibt die Therapie unklar. Die Diskussionen, ob eine medikamentöse Rezidivprophylaxe oder ein interventioneller Verschluss mehr Vorteile bietet, sind nach wie vor kontrovers. Drei große randomisierte Studien, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, brachten keine eindeutigen Ergebnisse hervor. Die „CLOSURE I“-Studie, die ihre Ergebnisse 2012 präsentierte, schloss Patienten ein, bei denen ein PFO mit Rechts-Links-Shunt nachgewiesen werden konnte und die zusätzlich in den letzten 6 Monaten an einer TIA oder einem Schlaganfall gelitten hatten. Die Verwendung des STARflex Verschlusssystems (Nitinol Medical Technologies, Boston, MA) zeigte keinen signifikanten Vorteil gegenüber der alleinigen medikamentösen Behandlung mit Aspirin oder Warfarin. (10) Ebenfalls konnte die PC-Studie aus dem Jahre 2013 keine Überlegenheit des interventionellen Verschlusses nachweisen, auch wenn die Rate an Schlaganfällen in der Interventionsgruppe niedriger war. Ausgewertet wurden die Daten von Patienten mit PFO, die in der Vergangenheit eine TIA, einen Schlaganfall oder eine nicht zerebrale periphere Embolie durchgemacht hatten und entweder interventionell mit dem Amplatzer Occluder (St. Jude Medical Inc., Saint Paul, MN) oder medikamentös mittels Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulation versorgt wurden. (11) Im Jahr 2013 wurde auch die dritte Studie (RESPECT) veröffentlicht, in die Patienten mit PFO und einem in den letzten 270 Tagen aufgetretenen ischämischen Schlaganfall aufgenommen wurden. Wie auch in der PC-Studie wurden die Patienten entweder interventionell mittels des Amplatzer-Occluders oder medikamentös mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Warfarin behandelt. RESPECT zeigte als einzige zumindest in der *as-treated* - Gruppe eine Überlegenheit der interventionellen gegenüber der medikamentösen Behandlung bezüglich des Auftretens weiterer Komplikationen. Auffällig war, dass die Therapieabbruchrate in der medikamentös behandelten Gruppe signifikant höher lag

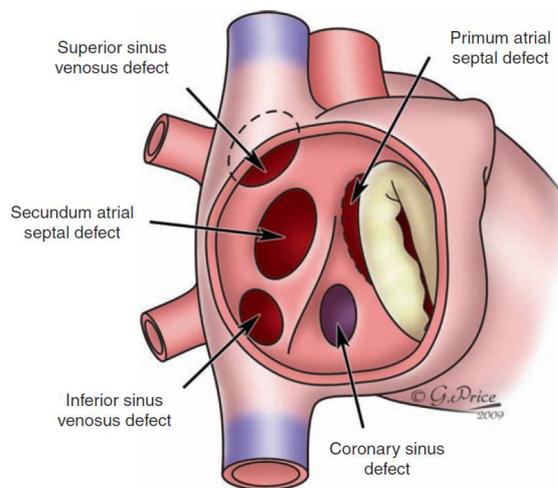
(17,2% gegenüber 9,2% in der interventionellen Gruppe). (12) Die *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) empfiehlt unter anderem auf Grundlage der drei durchgeführten Studien in ihren Guidelines von 2014 die medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung für Patienten mit PFO und TIA oder Schlaganfall, die nicht aus anderen Gründen bereits orale Antikoagulation bekommen. Weiterhin sollten Patienten, bei denen die Ursache der zerebralen Ischämie auf ein venöses embolisches Geschehen zurückzuführen ist, auf orale Antikoagulation eingestellt werden. Im Falle des Vorliegens der Kombination eines PFOs, einer TIA oder eines Schlaganfalls und einer tiefen Venenthrombose kann laut den Empfehlungen der AHA/ASA über einen interventionellen Verschluss des PFO nachgedacht werden. (13) Trotz der Empfehlungen scheint der interventionelle PFO-Verschluss eine gute und sichere Alternative zu sein und wird von vielen Kardiologen bevorzugt, da die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern auf einen Zeitraum von 6 Monaten beschränkt werden kann und somit Blutungskomplikationen reduziert werden können.

## **1.2 Atriumseptumdefekt (ASD)**

### *1.2.1 Häufigkeit und Formen des Atriumseptumdefekts*

Der ASD ist der zweithäufigste (18%) angeborene Herzfehler nach dem Ventrikelseptumdefekt (48,9%). Bei Frauen tritt er 1,5 – 2 mal häufiger auf. (14) Im Unterschied zum PFO, das aus einem Ausbleiben der vollständigen Verwachsung des eigentlich physiologischen Foramen ovals resultiert, führt beim ASD eine embryologische Entwicklungsstörung der Septen zu der pathologischen Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof. ASD können allein, in Kombination mit anderen Herzfehlern oder im Rahmen von Syndromen auftreten (z.B. Holt-Oram-Syndrom). (15) Der ASD kann anhand der Lokalisation des Defekts in fünf Typen unterteilt werden: Am häufigsten, in 80% der Fälle, kommt der ASD vom Sekundumtyp (ASD II) vor, der im Bereich der Fossa ovalis und ihrer angrenzenden Teile liegt. In etwa 15% der Fälle besteht ein ASD vom Primumtyp (ASD I), der sich im unteren Teil des Vorhofs in der Nähe der AV-Klappen befindet und fast immer mit einer Malformation der AV-Klappen vergesellschaftet ist. Weiterhin gibt es Sinus-venosus-Defekte, die in die superioren (5%) und die seltenen inferioren (<1%) eingeteilt werden. Sie liegen jeweils an der

oberen bzw. unteren Einmündung der Hohlvene und können mit Lungenvenenfehlmündungen assoziiert sein. Am seltensten wird der Sinus-coronarius-Defekt (<1%) gefunden, bei dem das Gewebe zur Abgrenzung vom linken Vorhof meistens fehlt, so dass es zu einem „unroofed“ Sinus coronarius kommt (s. Abb. 2).  
(16)



**Abb. 2: Formen des ASD**

Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags; Sridharan S. et al., *Cardiovascular MRI in Congenital Heart Disease, An imaging Atlas*. 2010 (17)

### *1.2.2 Klinische Symptome und Komplikationen des ASD*

Bei isolierten ASD liegt meistens ein Links-rechts-Shunt vor, weil in dem muskelstärkeren linken Ventrikel und damit auch im linken Vorhof höhere Druckverhältnisse herrschen. Es kommt zu einer Volumenbelastung des Lungenkreislaufs, die mit einer funktionalen Pulmonalstenose einhergeht und insbesondere bei großen Shuntmengen mit der Zeit zu erhöhten pulmonalarteriellen Drücken führen kann. In schweren Fällen finden weitere Umbauprozesse statt und ziehen eine Umkehr des Blutflusses über den Vorhofdefekt nach sich (Eisenmenger-Reaktion). Das Ausmaß der klinischen Symptome und Komplikationen und der Zeitpunkt der Diagnosestellung hängen vor allem von der Größe des Defekts ab. In den meisten Fällen treten die ersten Symptome erst jenseits der vierten Lebensdekade auf, allerdings können Patienten mit großen ASD bereits im Kindesalter Symptome entwickeln (rezidivierende pulmonale Infekte, Gedeihstörung). (15,16) Zu den typischen klinischen Symptomen bei Erwachsenen gehören eine reduzierte Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe und supraventrikuläre Arrhythmien. In späten Stadien kommen als Komplikationen Zeichen der Rechtsherzbelastung, Synkopen, thrombembolische Ereignisse und Zyanose hinzu.

### *1.2.3 Diagnostik und Therapie des ASD*

Ein ASD kann bereits in-utero durch eine Screening-Untersuchung auffallen, meistens wird der Defekt jedoch erst im Erwachsenenalter nach dem Auftreten erster Symptome entdeckt. In der körperlichen Untersuchung kann sich ein fixiert gespaltener 2. Herzton und ein Systolikum präsentieren. Das Mittel der Wahl zur endgültigen Diagnosestellung ist die transösophageale Echokardiographie, in der die genaue Anatomie, die hämodynamische Relevanz und eventuelle weitere Fehlbildungen beurteilt werden können. Die Therapie des ASD ist im Gegensatz zur immer noch kontrovers diskutierten Therapie des PFO eindeutig. Wann immer die Anatomie und Größe des ASD es zulässt, sollte ein interventioneller Verschluss einer Operation vorgezogen werden. Das chirurgische Vorgehen scheint bei jungen gesunden Patienten zwar sehr niedrige Mortalitätsraten und gute Langzeitresultate aufzuweisen, jedoch steigen die Mortalitätsraten bei älteren Patienten oder zusätzlichen Komorbiditäten an. Ein weiterer Nachteil sind die erheblich längeren

Krankenhausaufenthalte. (18) Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) geben klare Indikationen für den Verschluss eines ASDs an: Patienten, die an Zeichen der Rechtsherzbelastung leiden oder deren pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) unter  $400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  liegt, sollten unabhängig von Symptomen einer Behandlung unterzogen werden. Patienten, bei denen der PVR über  $400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  liegt, sollten dann einen Verschluss ihres ASDs erhalten, wenn entweder der pulmonalarterielle Druck mehr als  $2/3$  des systemarteriellen Drucks oder der PVR weniger als  $2/3$  des systemvaskulären Widerstands beträgt. ASD bei Patienten, die eine paradoxe Embolie durchgemacht haben, sollten unabhängig der Größe verschlossen werden. Kontraindiziert ist der Verschluss eines ASDs, wenn bereits eine Eisenmenger-Reaktion eingetreten ist. (16) Bei Kindern, die an einem ASD kleiner 8mm leiden, kommt es nicht selten zu einem Spontanverschluss, so dass bei asymptomatischen Kindern bis zum Vorschulalter abgewartet werden sollte. (19)

### **1.3 Interventioneller PFO/ASD Verschluss**

Bis 1974 King und Mills den ersten ASD interventionell verschlossen, wurden Herzdefekte ausschließlich offen chirurgisch behandelt. (20) Seitdem kam es zur Einführung und Weiterentwicklung zahlreicher Okkluder sowie zur Ausarbeitung vieler verschiedener Verschlussmechanismen und Implantationstechniken. Heutzutage ist der perkutane PFO/ASD Verschluss ein sehr sicheres und gängiges Verfahren. Trotzdem kann es in seltenen Fällen während oder nach der Prozedur zu Komplikationen kommen. Die perkutane Intervention kann vor allem in der Leiste zu Blutungskomplikationen führen. Sehr selten kann durch den kathetergesteuerten Verschluss eine Perforation der Herzwand mit konsekutiver Perikardtamponade ausgelöst werden. Berichtet wird auch über Okkluderembolisationen und Erosionen des Verschlusschirmchens in das Perikard oder in die Aorta. Häufiger kommt es durch die Manipulation am Herzen zu paroxysmalem oder seltener persistierendem Vorhofflimmern. Mehrere Studien zeigten, dass die Komplikationsrate auch von den verwendeten Okkludern und damit von Material- und Bauart abhängt. So war in der Closure I – Studie, die mit dem STARFlex-Okkluder arbeitete, die Inzidenz von Vorhofflimmern auffallend höher als in der RESPECT- und PC-Studie, die beide den Amplatzer-Okkluder (s. Abb. 3) verwendeten. (21) Durch das Einbringen von

Fremdmaterial in den menschlichen Körper und konsekutivem Kontakt von Blut mit diesem besteht auch die Gefahr einer Thrombusbildung am implantierten Okkluder. (22) Die Häufigkeit einer Thrombusformation hängt ebenfalls vom verwendeten Okkluder ab. (23) Um dieses Problem zu umgehen, muss den Patienten bis zur Komplettierung der Endothelialisierung nach 3 bis 6 Monaten eine medikamentöse antithrombozytäre Therapie verabreicht werden. (24,25)



Abb. 3: AMPLATZER™ Multi-Fenestrated Septal Occluder  
Mit freundlicher Genehmigung von St. Jude Medical, Eschborn (26)

## 1.4 High on-treatment platelet reactivity (HTPR)

### 1.4.1 Definition

Bei Aspirin und Clopidogrel bestehen große interindividuelle Unterschiede in Hinsicht auf ihre Pharmakodynamik. Das Unvermögen von plättchenhemmenden pharmakologischen Substanzen ihren Wirkungsmechanismus im menschlichen Körper suffizient zu entfalten nennt man *high on-treatment platelet reactivity* (HTPR) oder residuelle Plättchenreaktivität. (27) Im Zusammenhang mit HTPR wurde vormals auch von Clopidogrel- bzw. Aspirinresistenz gesprochen.



Unterschiede im Ansprechen auf Clopidogrel zwischen 5 und 44% ermittelt. Ansatzpunkte zur Erklärung dieser großen Variationsbreite sind die Anwendung verschiedener Testverfahren und Messungszeitpunkte sowie unterschiedlich hohe Clopidogreldosen. Die gemessenen Resistenzraten sind z. B. niedriger bei höheren Initialdosen von Clopidogrel (300 bzw. 600 mg). (27) Durch das steigende Interesse an Clopidogrel HTPR wurden in den letzten Jahren zahlreiche verschiedene Testverfahren zur Messung der residuellen Plättchenreaktivität entwickelt. Dabei gab es Unsicherheiten und Differenzen in den jeweiligen Cut-off-Werten, mit denen Grenzwerte zur Identifizierung eines erhöhten thrombotischen Risikos gefunden werden sollten. Bonello et al. versuchten 2010 zumindest für die häufigsten Testmethoden einheitliche Grenzwerte zu definieren. (32) Häufig benutzte Verfahren, um die residuelle Plättchenaktivität zu bestimmen, sind die am längsten etablierte Lichttransmissionsaggregometrie (LTA), die allerdings nicht spezifisch die Clopidogrel-Wirkung bestimmt und der *Vasodilator stimulated protein phosphorylation – assay* (VASP-Assay), der spezifisch die P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Aktivität misst. Darüber hinaus werden auch immer häufiger der Verify-Now P2Y<sub>12</sub> Assay, der als sogenannter *Point-Of-Care-Test* direkt am Patientenbett Ergebnisse liefert, oder der Multiplate Analyser verwendet. (33)

Die Gründe für das Auftreten von Clopidogrel HTPR sind vielfältig. Es werden z.B. klinische Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen, Geschlecht und BMI genannt. Ebenso gibt es starke Hinweise, dass interindividuelle Unterschiede in der Resorptionsfähigkeit, Gen-Polymorphismen im CYP-450-System sowie Wechselwirkungen mit Arzneimitteln (Kalziumkanalblocker, Ketoconazol, Protonenpumpeninhibitoren) in Zusammenhang mit Clopidogrelresistenzen stehen könnten. (34) In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die einer perkutanen Koronarintervention unterzogen wurden, ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel mit einem erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse verbunden ist. (32) Dementsprechend scheint es auch einen Zusammenhang zwischen einem verstärkten Ansprechen auf Clopidogrel, der sogenannten *Low-on-Treatment-Platelet-Reactivity* (LTPR), und dem vermehrten Auftreten von Blutungskomplikationen zu geben. (35)

### *1.4.3 Aspirin HTPR*

Acetylsalicylsäure (Aspirin) hemmt die Cyclooxygenasen COX 1 und COX 2 irreversibel, die aus Arachidonsäure Prostaglandine wie z.B. Thromboxan herstellen. Thromboxan kommt vor allem in Thrombozyten vor und aktiviert über Thromboxanrezeptoren die Thrombozytenaggregation. Bei fehlendem Thromboxan ist somit ein Weg der Thrombozytenaktivierung unterbunden. (36)

Auch die residuelle Plättchenaktivität bei Aspirineinnahme unterliegt großen Schwankungen und wird in der Literatur mit Werten zwischen 0 und 57 % angegeben. Gründe für diese hohe Variabilität könnten wie auch bei Clopidogrelresistenzen das verwendete Testverfahren und unterschiedlich hohe Aspirindosen sein. (37) Das Auftreten von Aspirin HTPR scheint multifaktoriell begründet zu sein. Beschrieben werden unter anderem eine eingeschränkte Bioverfügbarkeit, genetische Faktoren wie Polymorphismen der Cyclooxygenase und die Cyclooxygenase-I unabhängige Produktion von Thromboxan. Außerdem korrelieren Erkrankungen, die mit einem erhöhten Plättchenverbrauch assoziiert sind (z.B. Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Adipositas) mit einem schlechteren Ansprechen von Aspirin. Ebenso scheint die Compliance ein wichtiger Faktor zu sein. (38) Zuletzt sind auch bei den Gründen für Aspirinresistenzen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu nennen. NSAIDs wie Metamizol können die Aspirinwirkung erheblich einschränken. (39)

Wohingegen bei Clopidogrel HTPR in zahlreichen Studien klare Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von unzureichender Clopidogrelwirkung und thrombotischen Ereignissen gefunden werden konnten, ist die Datenlage bei Aspirin HTPR bezüglich einer Korrelation mit ischämischen Vorfällen nicht ganz so eindeutig. Die ADAPT-DES-Studie von 2013 konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Aspirin-HTPR und einer erhöhten Rate an ischämischen Ereignissen feststellen. (40) Demgegenüber stehen allerdings mehrere frühere Studien und Reviews sowie das ISAR-ASPI Verzeichnis von 2014, das signifikant mehr ischämische Vorfälle bei Patienten mit Aspirin HTPR aufzeichnen konnte, so dass man von einer Korrelation zwischen nicht suffizienten Aspirinwirkungen und thrombotischen Ereignissen ausgehen kann. (41)

## 2 Ziele dieser Arbeit

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit ist es, weitere Informationen zu sammeln, um das optimale antithrombozytäre Medikamentenregime für Patienten nach PFO/ASD-Verschluss zu finden. Dafür analysierten wir (i) die Inzidenz und mögliche Gründe von Clopidogrel und Aspirin HTPR in Patienten mit PFO/ASD-Verschluss, (ii) die aufgetretenen Komplikationen sowie Thromben am Okkluder im Nachfolgezeitraum von 6 Monaten und (iii) den Zusammenhang von HTPR und aufgetretenen Komplikationen.

In zahlreichen Studien wurden die Gründe für insbesondere Clopidogrel HTPR sowie deren Zusammenhang mit einem vermehrten Auftreten von ischämischen Ereignissen gründlich analysiert. Allerdings lag das Augenmerk in den meisten Fällen auf Patientenkollektiven, die koronar vorerkrankt waren, also z.B. einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Daten zur Ausprägung und zu den Gründen von Clopidogrel und Aspirin HTPR bei gesunden Probanden und Patientenkollektiven ohne KHK sind beschränkt. Ziel dieser Arbeit soll es daher sein, mehr über das Auftreten von residueller Plättchenaktivität unter Clopidogrel und Aspirin Einnahme und deren Ursachen bei Patienten mit PFO/ASD- Verschluss in Erfahrung zu bringen.

Das optimale antithrombozytäre Medikamentenregime nach PFO/ASD-Verschluss ist bis zum heutigen Tage nicht abschließend geklärt und unterliegt kontroversen Diskussionen. Komplikationen, die nach interventionellem PFO/ASD-Verschluss auftreten, sind nicht nur ischämische Ereignisse, sondern auch Blutungen. Die optimale Plättchenhemmung zu ermitteln ist daher eine Herausforderung. Darüberhinaus ist die insuffiziente Plättchenhemmung durch Clopidogrel weit verbreitet. Eine hohe Anzahl an ischämischen Ereignissen scheint es jedoch nach interventionellen PFO/ASD Verschlüssen nicht zu geben. Das wirft die Frage auf, ob die postinterventionelle duale antithrombozytäre Therapie wirklich von Nöten ist. Große randomisierte Studien zu dieser Problematik fehlen bis dato. Unser Ziel ist es als Vorarbeit zu eben genannten großen Studien Zusammenhänge zwischen Aspirin und Clopidogrel HTPR und aufgetretenen Komplikationen zu analysieren, um der Frage nach der optimalen antithrombozytären Therapie etwas näher zu kommen.

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Durchgeführt wurde eine monozentrische retrospektive Beobachtungsstudie. Als primäre Endpunkte wurde das pharmakodynamische Ansprechen auf Clopidogrel und Aspirin definiert. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von klinischen Komplikationen und Thrombusformationen am Okkluder während des Krankenhausaufenthalts oder dem nachfolgenden Zeitraum von 6 Monaten, in dem Kontrolluntersuchungen stattfanden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gemäß den aktuellen Deklarationen von Helsinki genehmigt (Studennummer 4456).

### **3.2 Patientenkollektiv**

Gegenstand unserer Beobachtungen und Analysen waren 140 Patienten, die zwischen den Jahren 2009 und 2013 am Universitätsklinikum Düsseldorf einen interventionellen PFO- oder ASD-Verschluss erhielten. Die 140 Eingriffe verteilten sich auf 106 PFO- und 36 ASD-Verschlüsse.

### **3.3 Dokumentation**

Angaben über Patientencharakteristika, Grund- und Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, Risikofaktoren und Informationen über die Indikation zum Verschluss sowie die Herzkatheterberichte der Interventionen wurden den elektronischen Patientenakten der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie und der Klinik für Neurologie entnommen. Angaben zu potentiell aufgetretenen Komplikationen in den sechs Monaten nach dem Eingriff und Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen nach drei und sechs Monaten wurden ebenfalls den elektronischen Patientenakten entnommen.

### 3.4 Durchführung des interventionellen PFO/ASD-Verschluss

Wie im Standardprotokoll der Uniklinik Düsseldorf vermerkt, wird beim interventionellen PFO- oder ASD-Verschluss die Vena femoralis unter Lokalanästhesie punktiert, eine 9 french Schleuse eingebracht und der Katheter über die Vena cava inferior unter fluoroskopischer Kontrolle bis zum rechten Vorhof vorgeschoben. Das PFO bzw. der ASD wird mit dem Draht unter transösophagealer Echokardiographie (TEE)- und Fluoroskopiekontrolle sondiert. Bei ASD Verschlüssen kann zur Ermittlung der Größe des zu verwendenden Okkluders ein sogenanntes *sizing* durchgeführt werden. Dabei wird ein Ballon über den liegenden Draht in den linken Vorhof vorgeschoben und mit Kochsalzlösung auf ansteigende Größen aufgefüllt bis er sich gerade noch durch den ASD zurückziehen lässt. Somit ist die Größe des Defekts ermittelt und ein passender entsprechend größerer Okkluder kann ausgewählt werden. Nach dem *sizing* wird über den noch liegenden Draht, der Katheter in den linken Vorhof vorgeschoben. Der Draht wird zurückgezogen und über den weiterhin im linken Vorhof liegenden Katheter wird ein steifer Draht in die Pulmonalvene vorgebracht. Dort wird der Draht belassen, der Katheter und die Schleuse entfernt und eine lange Schleuse eingebracht, welche ebenfalls im linken Vorhof positioniert wird. Über diese wird nun der Okkluder mit der Freisetzungseinheit vorgebracht. Der linksseitige Anteil des Schirmchens wird im linken Vorhof entfaltet. Daraufhin wird die lange Schleuse mit dem Einführungsbesteck über den Defekt in den rechten Vorhof zurückgezogen und dort der rechte Teil des Schirmchens expandiert. Die Position des Okkluders wird abermals durch transösophageale Echokardiographie kontrolliert. Um einen sicheren und festen Sitz des Okkluders zu gewährleisten, wird der sogenannte *wiggle-test* durchgeführt, bei dem stark an dem Schirmchen gerüttelt wird. Hält das Verschlusssystem diesem stand, wird der Okkluder freigesetzt und die lange Schleuse sowie die Freisetzungseinheit werden entfernt (s. Abb. 5). Die Interventionen wurden von erfahrenen Kollegen der Kardiologie durchgeführt. Verwendet wurde in 81% der Interventionen ein Okkluder von St. Jude Medical (Amplatzer) und in 19% ein Okkluder von Occlutech.

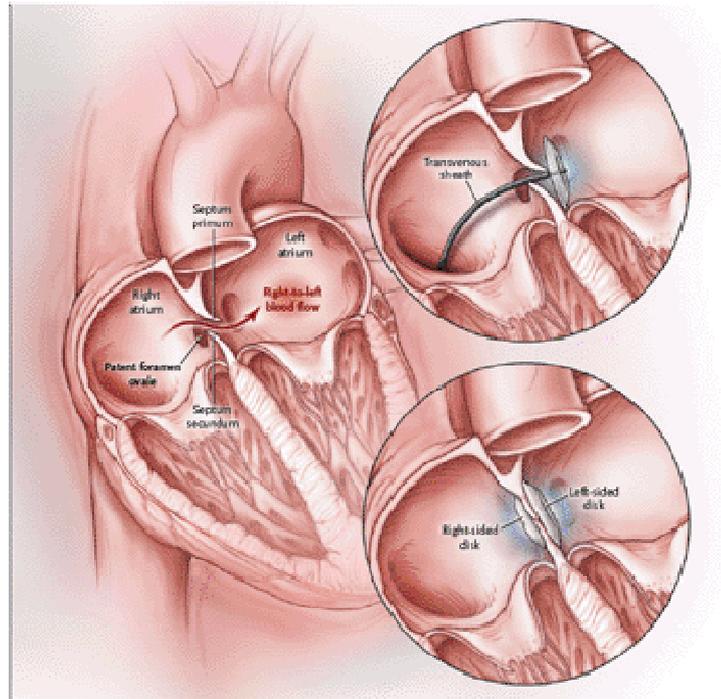


Abb. 5: Implantation eines PFO-Okkluders: Freisetzung des Schirmchens  
 Mit freundlicher Genehmigung des New England Journal of Medicine; Kizer et al.  
 Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke, 2005;  
 Copyright Massachusetts Medical Society (42)

### 3.5 Periinterventionelle Thrombozytenhemmung

Unabhängig von vorbestehender Plättchenmedikation erhielten alle Patienten vor dem interventionellen Eingriff eine Initialdosis von 600mg Clopidogrel und 500mg Aspirin. Während des Eingriffs wurde unfraktioniertes Heparin (60 I.U./kg KG) eingesetzt um die Gerinnung zu hemmen. Als Zielwert galt eine ACT (*activated clotting time*) von 250-300 Sekunden. Zur Thromboseprophylaxe bekamen Patienten, die nicht sowieso permanent oral antikoaguliert waren, ab dem ersten Tag nach der Intervention unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin verabreicht. Bei 19 Patienten war aufgrund von Vorhofflimmern oder durchgemachter Lungenembolie eine orale Antikoagulation in der Vormedikation beschrieben. Diese wurde fünf Tage vor dem Eingriff abgesetzt und mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin überbrückt. Das Heparin wurde gewichtsadaptiert verabreicht, so dass die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) 1,5-2-mal über dem Normwert lag. Falls die PTT nicht im Zielbereich lag, wurde wiederholt Heparin appliziert und der Wert alle 5 Stunden

kontrolliert bis der Zielwert erreicht werden konnte. Auch diese Patienten erhielten vor dem Eingriff die Initialdosis an Clopidogrel und Aspirin. Vier Stunden nach dem Entfernen des Kathetersystems aus der Leiste wurde das unfraktionierte oder niedermolekulare Heparin erneut verabreicht. Die orale Antikoagulation wurde 2 Tage nach dem Eingriff und nach der Analyse der Plättchenfunktion wieder begonnen.

### 3.6 Postinterventionelle Thrombozytenhemmung

Nach dem Eingriff erhielten 118 der 140 Patienten (84,3%) als duale antithrombozytäre Therapie täglich 75 mg Clopidogrel und 100 mg Aspirin für drei Monate und im Anschluss für weitere drei Monate nur Aspirin. Bei drei Patienten (2,1%) wurde aufgrund einer Aspirinunverträglichkeit Clopidogrel als einzige antithrombozytäre Medikation verwendet. Von den 19 Patienten, die oral antikoaguliert waren, bekamen 15 (10,7%) zusätzlich sowohl Clopidogrel als auch Aspirin. Die restlichen vier Patienten (2,9%) erhielten neben der vorbestehenden oralen Antikoagulation zusätzlich allein Clopidogrel (S. Abb. 6).

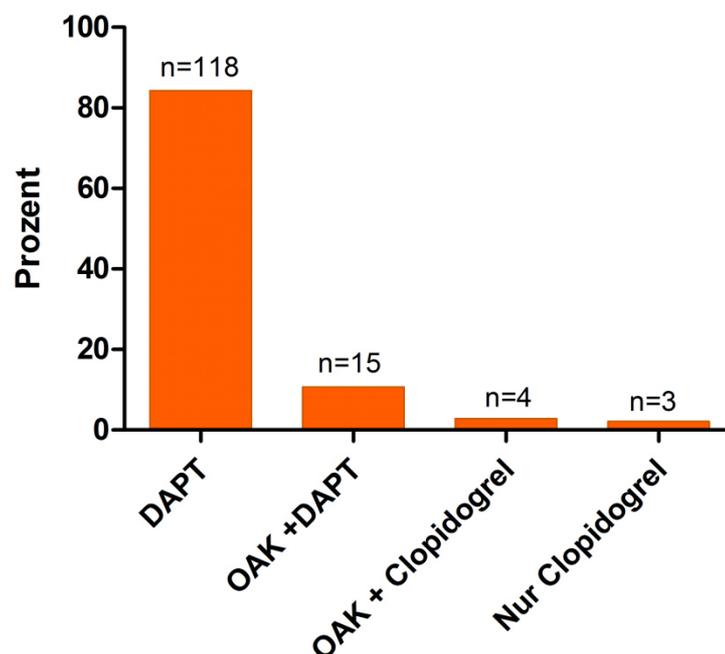


Abb. 6: Verteilung der Postinterventionellen Thrombozytenhemmungsschemata.

DAPT= Duale antithrombozytäre Therapie; OAK= Orale Antikoagulation

### 3.7 Primärer Endpunkt: Thrombozytenfunktionstest

Zwei Tage nach dem interventiellen PFO/ASD-Verschluss und der Verabreichung der Initialdosis von Clopidogrel und Aspirin wurden die Thrombozytenfunktionstests durchgeführt. Das benötigte Blut wurde drei Stunden nach der Einnahme der morgendlichen Medikation abgenommen und für 15 Minuten ruhig gestellt. Die residuelle Plättchenaktivität von Clopidogrel wurde mittels des *VASP-Assay* bestimmt. Die Wirkung von Aspirin wurde mit Hilfe der Lichttransmissionsaggregometrie ermittelt.

#### 3.7.1 VASP

Das Vasodilator-stimulierte Phosphoprotein (VASP) ist ein Protein des Zytoskeletts, das in hohen Konzentrationen in Thrombozyten vorkommt und in phosphoryliertem Zustand zu einer Hemmung der Thrombozytenaktivierung und –aggregation führt. (43) Es ist Substrat einer cAMP-abhängigen Proteinkinase, durch die es bei Stimulation des ADP abhängigen P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors zu einer Hemmung der Phosphorylierung von VASP kommt. Wird wiederum die ADP abhängige P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoraktivierung durch Clopidogrel gehemmt, kommt es im Gegenzug zu einer verstärkten Phosphorylierung von VASP. (44) Diese Phosphorylierung ist somit ein Maß für die Wirkungsstärke von Clopidogrel und kann mit Hilfe der Durchflusszytometrie nachgewiesen werden. VASP besitzt drei unterschiedliche Phosphorylierungsstellen, die mit spezifischen monoklonalen Antikörpern markiert werden können. (45) Durch einen 2. fluoreszierenden Antikörper, der an den schon vorhandenen bindet, kann der Phosphorylierungszustand des intrazellulären VASP mittels *fluorescence-activated cell sorting* (FACS), einem durchflusszytometrischen Verfahren, detektiert werden. Bei unseren Analysen wurde dazu ein Gerät von Beckman Coulter verwendet. Der Wirkungsgrad von Clopidogrel wird mithilfe des *platelet reactivity index* (PRI) beschrieben. Er wird aus der mittleren Fluoreszenz-Intensität (MFI) berechnet und in Prozent angegeben. (44) Der VASP Assay ist der spezifischste Test zur Messung der Clopidogrelwirkung, weil er die Plättchenaktivierung nur anhand der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoraktivität ermittelt und nicht durch andere antithrombozytäre Medikamente wie Aspirin beeinflusst wird. (46) PRI > 50% definierten wir in Anlehnung an die

Empfehlungen von Bonello et al. (2010) als Clopidogrel HTPR und PRI < 16% als Clopidogrel LTPR. (32)

### *3.7.2 Lichttransmissionsaggregometrie (LTA)*

Zur Messung der residuellen Plättchenreaktivität unter antithrombozytärer Behandlung mit Aspirin wurde die Lichttransmissionsaggregometrie verwendet. Sie wurde 1963 von Born et al. entwickelt und gilt heute als Goldstandard bei der Plättchenfunktionstestung. (27,47) Ausgenutzt wird bei dem Verfahren die Tatsache, dass die Lichtdurchlässigkeit einer Suspension mit abnehmender Teilchenanzahl zunimmt. Zur Durchführung der Lichttransmissionsaggregometrie wird plättchenreiches und –armes Plasma des jeweiligen Patienten benötigt, das durch Zentrifugation gewonnen wird. Das plättchenreiche Plasma enthält viele Thrombozyten, die die Suspension trübe erscheinen lassen und zu einem hohen Maß an Absorption und Streuung von Licht führen. Kommt es zur Aktivierung der Plättchen und damit zu ihrer Vernetzung untereinander, werden die Teilchen in der Suspension weniger und sinken nach unten, was zu einer Aufklärung der Lösung mit konsekutiver Zunahme der Lichttransmission führt (s. Abb. 7). Die Eichung des Aggregometers (APACT 4004, Haemochrom Diagnostika, Essen) wird mit Hilfe des plättchenarmen Plasmas durchgeführt, das der maximalen Aggregation von 100% entspricht und dem Gerät als Referenzwert dient. Das trübe plättchenreiche Plasma hingegen führt zur maximalen Streuung des Lichts und der erhaltene Messwert wird damit zur Nulllinie im aufgezeichneten Diagramm. Um die residuelle Plättchenaktivität unter Aspirintherapie zu ermitteln wird das plättchenreiche Plasma zur Aktivierung mit Arachidonsäure versetzt und im Aggregometer daraufhin die Lichttransmission als Maß für die Aggregation gemessen. Da Aspirin die COX-1 irreversibel hemmt und somit das zur Aggregation führende Thromboxan nicht aus der angeboteten Arachidonsäure hergestellt werden kann, sollte es nicht oder nur zu einem geringen Ausmaß an Aggregation kommen. Aggregation >20% definierten wir als Aspirin HTPR. (48)

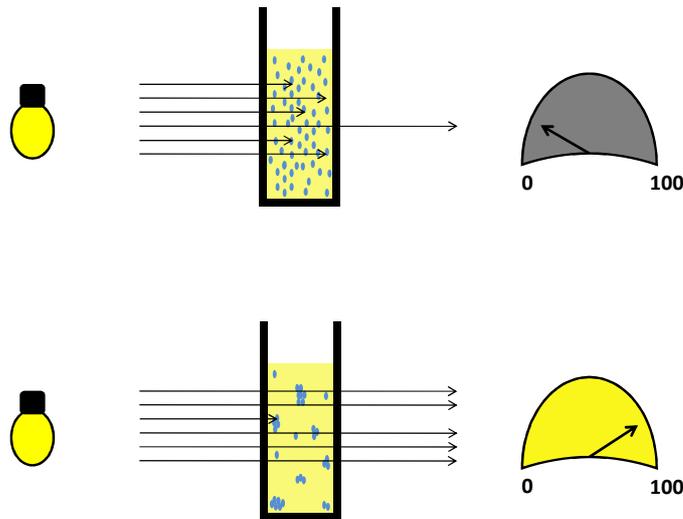


Abb. 7: Prinzip der Lichttransmissionsaggregometrie.

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Amin Polzin, Dissertation, Freisetzung von Sphingosin-1-Phosphat aus Thrombozyten im Akuten Koronarsyndrom, 2011; Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (49)

### 3.8 Sekundäre Endpunkte und Kontrolluntersuchungen

Als sekundäre Endpunkte erhoben wir Tod, Myokardinfarkt, TIA, schwerer oder leichter Schlaganfall, Thrombus am Okkluder, lebensbedrohliche Blutung sowie starke bzw. schwache Blutung und große oder kleine Gefäßkomplikation. Zur Grundlage der Präzisierung der Blutungs- und ischämischen Komplikationen nahmen wir die aktualisierten Definitionen des *valve academic research consortium* (VARC-2), das klinische Endpunkte nach interventionellem Klappenersatz (transaortic valve implantation - TAVI) grundlegend festlegt (s. Tab. 1). (50) Die Kontrolluntersuchungen fanden drei und sechs Monate nach dem Einbringen des PFO- bzw. ASD-Okkluders statt. Bei der ersten Kontrolluntersuchung wurde eine transösophageale Echokardiographie und bei der zweiten Untersuchung eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Dabei wurde besonders auf die Okkluderposition und auf eventuelle Thromben am Okkluder geachtet.

<b>Periprozedurale Mortalität</b>	Gesamtmortalität in den 30 folgenden Tagen nach Intervention
<b>Ischämische Ereignisse</b>	
<b>Periprozeduraler Myokardinfarkt</b>	≤72h nach der Intervention mit klinischen Symptomen (z.B. Brustschmerzen), ischämischen Zeichen (z.B. ST-Veränderungen, ventrikuläre Arrhythmien) UND erhöhten kardialen Laborwerten ( Troponin ≥ 15x über dem Referenzwert oder CK-MB ≥ 5x über dem Referenzwert)
<b>Schlaganfall</b>	Klinische Symptome, die auf ein fokal- oder globalneurologisches Defizit hinweisen (z.B. Hemiplegie, Dysphasie, Bewusstseinsveränderung) und ≥24h anhalten oder sich ≤24h präsentieren, aber per Bildgebung nachgewiesen werden können.
→ TIA	Fokal- oder globalneurologisches Defizit, das < 24h andauert und kein bildgebendes Korrelat aufweist
→ schwerer Schlaganfall	Modified Rankin Scale (mRS)- Wert ≥2 90 Tage nach Beginn der Symptome und Anstieg des mRS um mindestens 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert vor dem Schlaganfall
→ leichter Schlaganfall	mRS-Wert ≤2 90 Tage nach Beginn der Symptome oder kein Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert vor dem Schlaganfall
<b>Blutungskomplikationen</b>	
<b>Lebensbedrohende Blutung</b>	Tödliche Blutung ODER Blutung in einem kritischen Organ (Gehirn, Rückenmark) ODER Blutung, die einen hypovolämischen Schock oder eine schwere Hypotension hervorruft ODER Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl ODER Transfusion von ≥ 4 Erythrozytenkonzentraten (EK)
<b>Starke Blutung</b>	Hämoglobinabfall von mind. 3 g/dl ODER Transfusion von 2-3 EKs
<b>Schwache Blutung</b>	Jede weitere Blutung (z.B. ein Hämatom an der Gefäßzugangsstelle), die nicht als lebensbedrohende oder starke Blutung klassifiziert wird
<b>Gefäßkomplikationen</b>	
<b>Große Gefäßkomplikation</b>	Jede kardiale oder aortale Komplikation (z.B. Dissektion, Aneurysma) ODER vaskuläre Verletzung an der Zugangsstelle, die zum Tod oder einer lebensbedrohenden/starken Blutung führt ODER distale Embolisation von einer vaskulären Quelle, die eine Amputation oder eine irreversible Schädigung mit sich zieht
<b>Kleine Gefäßkomplikation</b>	Vaskuläre Verletzung an der Zugangsstelle, die nicht zum Tod oder zu einer lebensbedrohlichen/starken Blutung führt ODER distale Embolisation, die mittels Thrombektomie behandelt werden kann

Tab. 1: Zusammenfassung der definierten sekundären Endpunkte nach PFO/ASD-Verschluss, angelehnt an die Definitionen des VARC-2. (50)

### 3.9 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Daten und zur Erstellung der Grafiken wurde das Statistikprogramm GraphPad Prism© (Version 5.00, San Diego, USA) sowie Microsoft Excel™ und Microsoft Power Point™ (Microsoft GmbH, Frankfurt) verwendet.

P-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Die ermittelten Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Gaußsche Verteilung wurde mittels Q-Q-Plot und mit Histogrammen überprüft. Ausreißer wurden nicht entfernt. Zum Vergleich von stetigen Variablen benutzten wir den t-Test. Binäre Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Die odds ratio wurde nach Altman berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das untersuchte Kollektiv besteht aus 140 Patienten, die zwischen den Jahren 2009 und 2014 entweder einen ASD- oder einen PFO-Verschluss erhielten. Von den 140 Patienten waren 63 (45%) männlichen und 77 (55%) weiblichen Geschlechts. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Intervention im Durchschnitt  $52 \pm 14$  Jahre alt. Die jüngsten Patienten waren 20 Jahre, die älteste Patientin war 86 Jahre alt. Abb. 8 zeigt eine Altersverteilung des Patientenkollektivs.

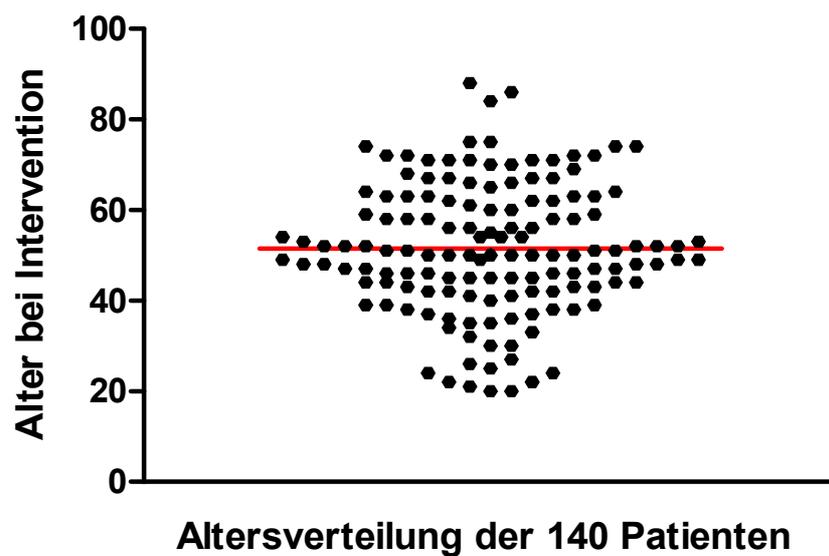


Abb.8: Altersverteilung der 140 Patienten

#### 4.1.3 Indikationsursachen zum PFO/ASD-Verschluss

Die Indikation zum PFO- oder ASD-Verschluss wurde aus unterschiedlichen Gründen gestellt. Bei Patienten mit PFO wurde der Verschluss sekundärprophylaktisch nach Schlaganfall, TIA oder peripherer Embolie (96,2%) oder in Folge eines Tauchunfalls (3,8%) durchgeführt. Patienten mit ASD wiesen hämodynamische Komplikationen auf (73,5%) oder hatten ebenfalls einen Schlaganfall/TIA (20,5%) oder einen Tauchunfall (5,9%) erlitten. Abb. 9 stellt die Indikationen für den Verschluss graphisch dar, wohingegen Abb. 10 die Ursachen des sekundärprophylaktischen Verschluss genauer abbildet.

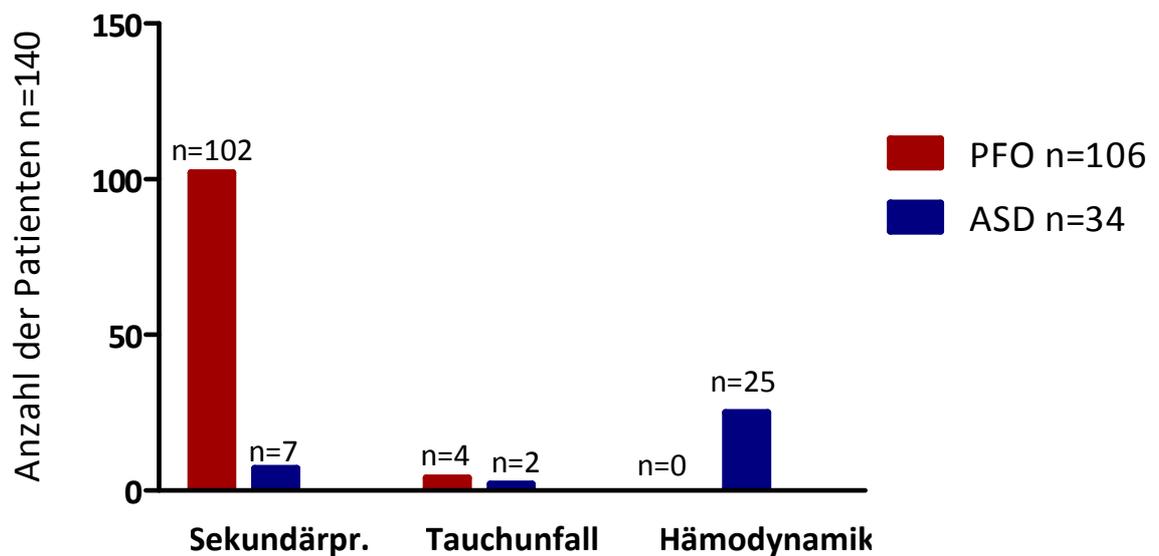


Abb. 9: Indikationen für den PFO/ASD-Verschluss. Sekundärpr.= Sekundärprophylaktisch

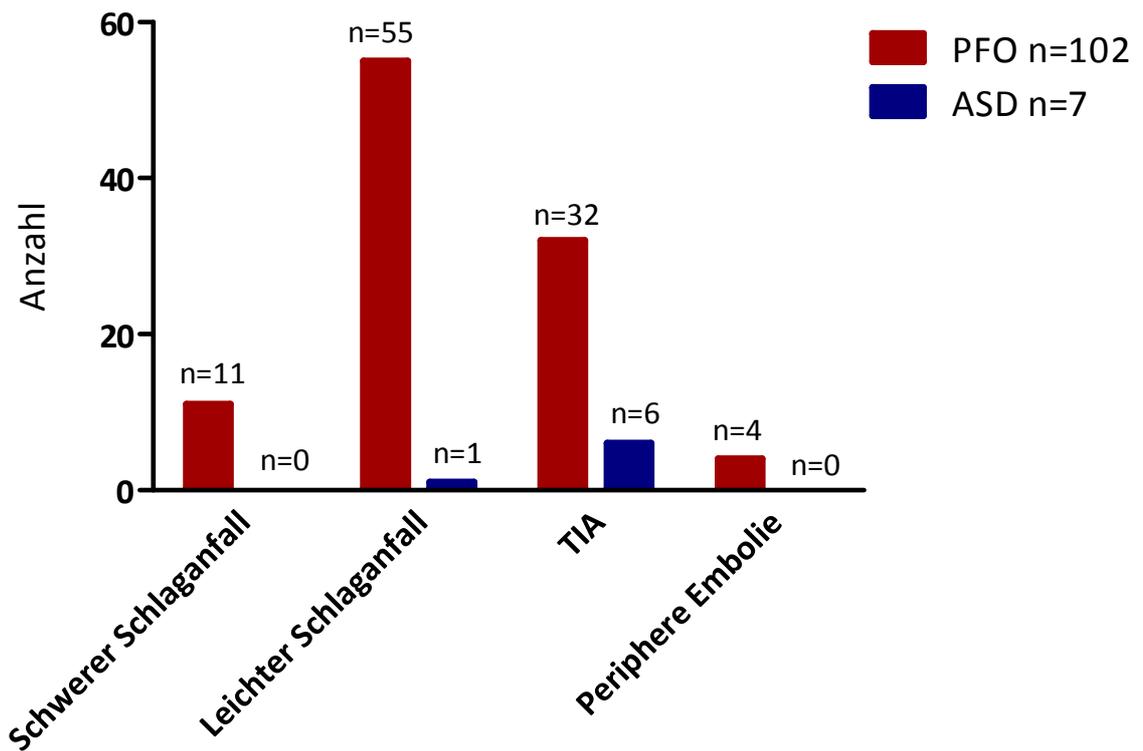


Abb.10: Ursachen für die Sekundärprophylaxe

#### 4.1.2 Interventionserfolg

Es wurden 106 PFOs (76%) und 34 (24%) ASDs verschlossen. Der Verschluss des PFOs bzw. des ASDs gelang in allen 140 Fällen (100%). Die PFOs waren im Durchschnitt  $25 \pm 2$  mm groß. Das kleinste PFO betrug 9 mm, das größte 30 mm. Die ASDs waren mit durchschnittlich  $19 \pm 7$  mm etwas kleiner und wiesen eine größere Streubreite auf. Der kleinste Defekt maß nur 4 mm, der größte ebenfalls 30 mm. Daten zur Intervention sind in Tab. 2 ersichtlich.

## Intervention:

---

Interventionserfolg	140 (100%)
PFO	106 (76%)
ASD	34 (24%)
PFO-Größe	25±2mm
ASD-Größe	19±7mm
SJM-Occluder (Amplatzer)	114 (81%)
Occlutech	26 (19%)

Tab. 2: Daten zur Intervention: PFO/ASD-Verteilung, Defektgröße und verwendete Okkluder

### *4.1.4 Begleiterkrankungen und Begleitmedikation*

Zu den häufigeren Begleiterkrankungen gehört mit 11% (15 Patienten) die KHK und mit 7% (10 Patienten) Vorhofflimmern, das bereits vor der Intervention diagnostiziert und behandelt wurde. Zu den selteneren Begleiterkrankungen gehört der Diabetes mellitus, die chronische Niereninsuffizienz und die COPD. Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor im Patientenkollektiv ist die Hypercholesterinämie, die bei jedem zweiten Patienten (50%) auftritt. Ebenfalls sehr häufig kommt die arterielle Hypertonie vor, unter der 60 Patienten leiden (43%). Bei 19 Patienten (14%) wurde eine Adipositas festgestellt. 42 Patienten (30%) gaben an aktuell oder in der Vergangenheit Raucher gewesen zu sein.

Außer Aspirin und Clopidogrel nahmen unsere Patienten eine Reihe von weiteren Medikamenten regelmäßig ein. Am häufigsten war hier mit 34% (47 Patienten) der Gebrauch von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten. Fast genauso häufig, nämlich in 33% der Fälle (46 Patienten), war die Einnahme von Statinen. Protonenpumpeninhibitoren, Beta-Blocker und Diuretika gehörten ebenfalls zu den öfter verwendeten Medikamenten. Weitere klinische Merkmale sind Tab. 3 zu entnehmen.

**Allgemein:**

---

Alter (Jahre)	52±14
Männliches Geschlecht (%)	63 (45%)

**Begleiterkrankungen/Risikofaktoren:**

---

Arterielle Hypertonie	60 (43%)
Diabetes mellitus	7 (5%)
Koronare Herzerkrankung	15 (11%)
Chronische Niereninsuffizienz	6 (4%)
COPD	3 (2%)
Vorhofflimmern	10 (7%)
Hypercholesterinämie	70 (50%)
Adipositas	19 (14%)
Nikotinabusus	42 (30%)
Raucher	11 (8%)
Ex-Raucher	31 (22%)

**Begleitmedikation:**

---

Aspirin	133 (95%)
Clopidogrel	140 (100%)
Orale Antikoagulation	19 (14%)
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	47 (34%)
Beta-Blocker	35 (25%)
Calciumkanal-Blocker	18 (13%)
Diuretika	26 (19%)
Aldosteronantagonisten	3 (2%)
Herzglykoside	3 (2%)
Protonenpumpeninhibitoren	38 (27%)
Statine	46 (33%)

Tab.3: Patientencharakteristika

## 4.2 Primärer Endpunkt: Häufigkeit von Aspirin und Clopidogrel HTPR

### 4.2.1 Clopidogrel und Aspirin HTPR im gesamten Patientenkollektiv

Die residuelle Plättchenreaktivität unter Aspirin- und Clopidogrelbehandlung wurde mittels VASP Assay und LTA in allen 140 Patienten getestet. Clopidogrel HTPR mit einem PRI > 50% konnte in 99 Patienten (70,7%) festgestellt werden. Die PRI-Werte für Clopidogrel zeigten eine große Streubreite zwischen 1 und 97%, wobei der mittlere PRI bei  $66,5 \pm 26\%$  lag. Sieben Patienten (5%) wiesen einen PRI < 16% auf, was laut Definition als Clopidogrel LTPR gilt. Aspirin HTPR trat nur in fünf Fällen auf (3,8%). Durchschnittlich lag die ermittelte Lichttransmissionsaggregation bei  $10,2 \pm 12\%$  (s. Tab. 4). Wie in Abb. 11 ersichtlich wird, ist die Streubreite bei den ermittelten Aggregationswerten für Aspirin nicht so ausgeprägt.

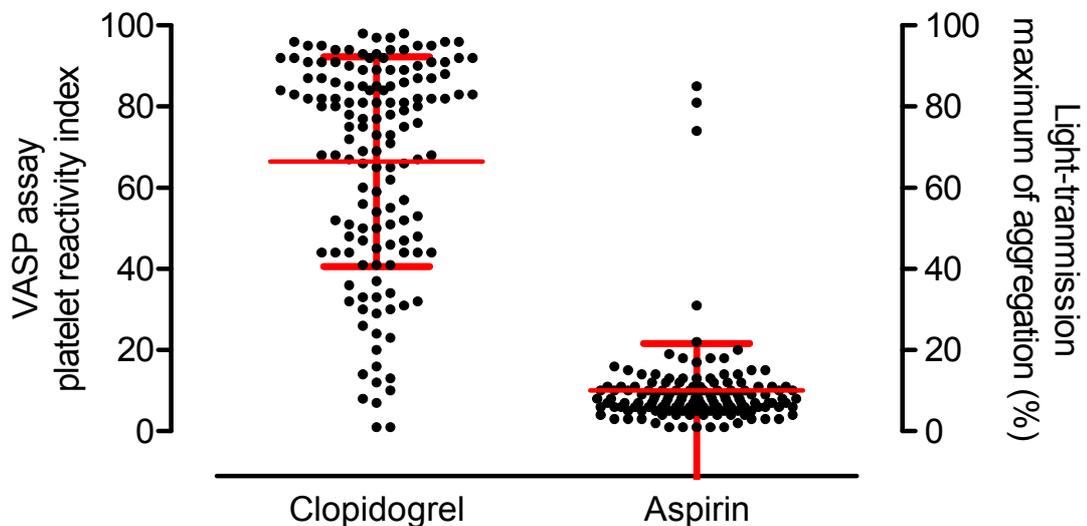


Abb. 11: Ergebnisse der Plättchenfunktionstests: VASP Assay für Clopidogrel auf der linken Seite, LTA für Aspirin auf der rechten Seite

140 PFO/ASD Verschlüsse	<b>Clopidogrel (VASP)</b> n=140	<b>Aspirin (LTA)</b> n=133*
Patienten n (%)	<b>HTPR (PRI&gt;50)</b> 99 (70.7%)	<b>HTPR (Aggregation&gt;20%)</b> 5 (3.8%)
	<b>LTPR (PRI&lt;16)</b> 7 (5%)	

Tab. 4: Übersicht über Anzahl und Mittelwerte für Clopidogrel HTPR und LTPR, sowie Aspirin HTPR (\*n=133, da 7 Patienten aufgrund von Unverträglichkeiten etc. kein Aspirin erhielten)

#### *4.2.2 Clopidogrel und Aspirin HTPR in verschiedenen Patientensubgruppen*

Es gibt zahlreiche Studien, die unterschiedliche Ursachen für das Auftreten von Clopidogrel HTPR benennen. Im Folgenden wird das Patientenkollektiv auf Clopidogrel HTPR anhand des Geschlechts, des Alters, des Übergewichts, Vorerkrankungen und bestimmten Medikamenten, die in Zusammenhang mit einer verminderten Wirkung von Clopidogrel stehen, analysiert.

Das Merkmal Geschlecht ist in dem untersuchten Patientenkollektiv ein entscheidender Faktor. Bei Männern war die Clopidogrel HTPR signifikant häufiger als bei Frauen (p-Wert=0,016). Wohingegen bei 51 der 63 Männer (81%) eine Clopidogrelresistenz zu ermitteln war, war dies bei nur 48 von 77 Frauen (62%) der Fall (s. Abb. 12).

Patienten in bestimmten Altersgruppen hatten kein höheres Risiko für das Auftreten von Clopidogrel HTPR (s. Abb. 13). Bei den 40-60 Jährigen wurde ein ungenügendes Ansprechen auf Clopidogrel am häufigsten ermittelt (77%), es gab jedoch keine Signifikanz gegenüber der jüngeren (20-40 Jährige, 61%, p-Wert: 0,11) oder der älteren (>60 Jahre, 67%, p-Wert: 0,25) Patientengruppe. Auch zwischen der jüngsten und der ältesten Kohorte gab es keine Unterschiede im Auftreten von Clopidogrel HTPR (p-Wert: 0,62).

Bei 19 Patienten (14%) wurde eine Adipositas festgestellt. Eine höhere Rate an Clopidogrel HTPR lag bei ihnen nicht vor (74% vs. 70% bei den normalgewichtigen Patienten) (s. Abb. 14).

Die Abbildungen 15, 16 und 17 zeigen die Unterschiede im Auftreten von Clopidogrel HTPR bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die im Verdacht stehen durch Interaktionen im CYP-System für eine höhere Rate an residueller Plättchenaktivität zu sorgen. Bei Patienten, die gleichzeitig Protonenpumpeninhibitoren (Abb. 15) einnahmen, konnte keine höhere Inzidenz an Clopidogrel HTPR festgestellt werden (p-Wert=0,96). Auch die Einnahme von Kalziumkanalblocker (Abb. 16, p-Wert=0,21) oder oralen Antikoagulantien (Abb. 17, p-Wert=0,76) führt nicht zu einem erhöhten Risiko für Clopidogrel HTPR.

In den letzten zwei Abbildungen ist der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus (Abb. 18) bzw. KHK (Abb. 19) und Clopidogrel HTPR dargestellt. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten von residueller Plättchenaktivität bei Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus (p-Wert: 0,37) oder KHK (p-Wert: 0,81).

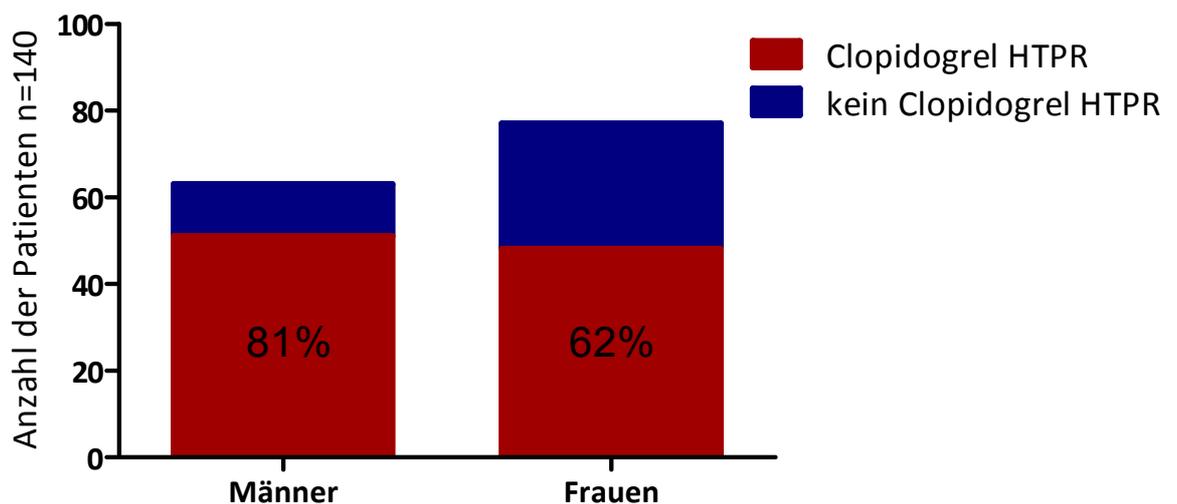


Abb. 12: Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Clopidogrel HTPR bei Männern und Frauen. P-Wert = 0,016

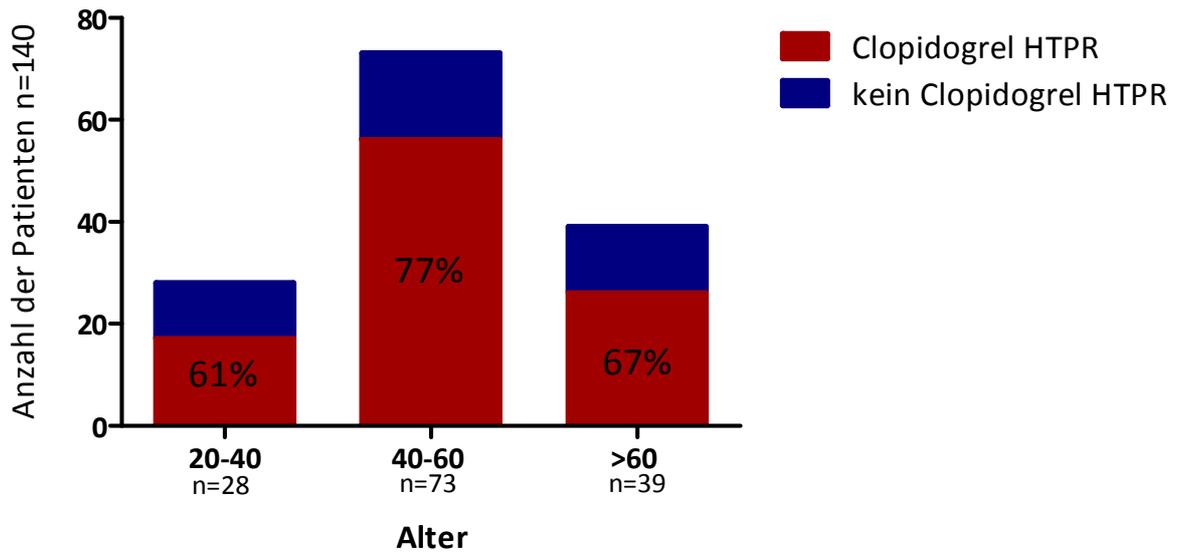


Abb. 13: Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Clopidogrel HTPR in verschiedenen Altersgruppen. P-Werte: jüngste vs. mittlere Gruppe: 0,11; jüngste vs. älteste Gruppe: 0,62; mittlere vs. älteste Gruppe: 0,25

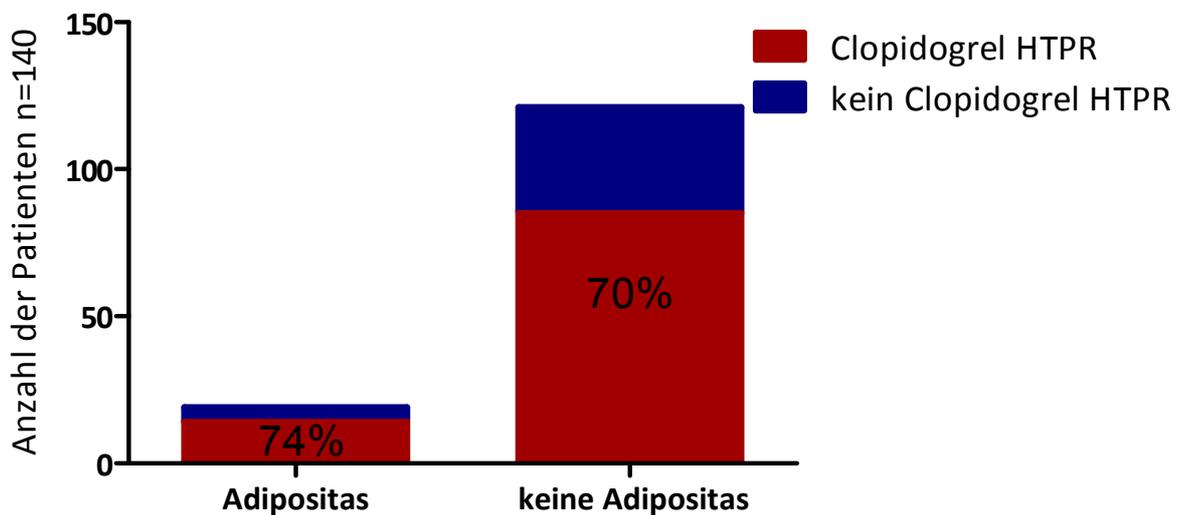


Abb. 14: Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Clopidogrel HTPR bei Patienten mit und ohne Adipositas. P-Wert: 0,76

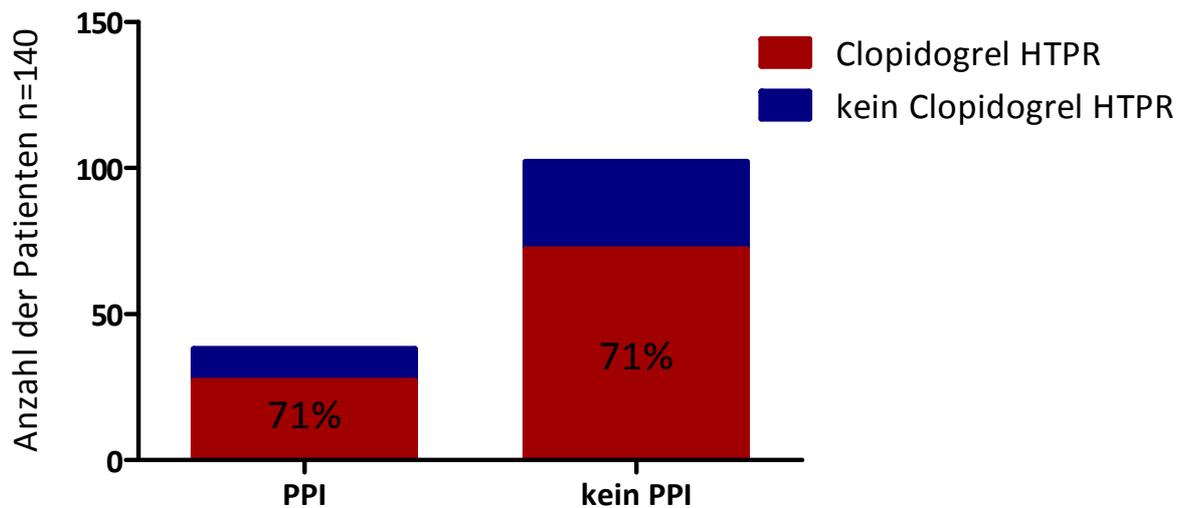


Abb. 15: Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Clopidogrel HTPR bei Patienten mit und ohne Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI). P-Wert= 0,96

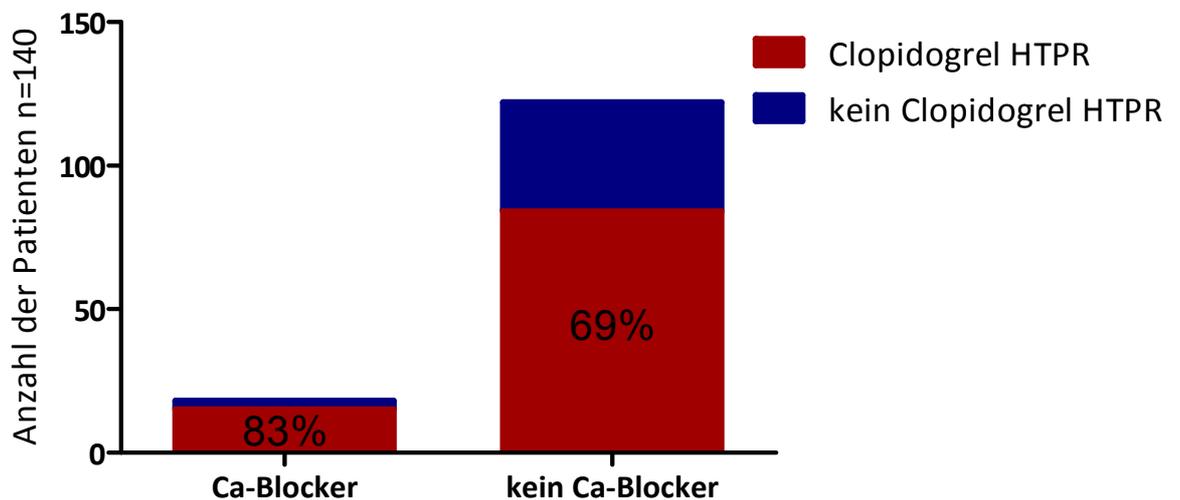


Abb. 16: Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Clopidogrel HTPR bei Patienten mit und ohne Einnahme von Kalziumkanalblockern (Ca-Blocker). P-Wert=0,21

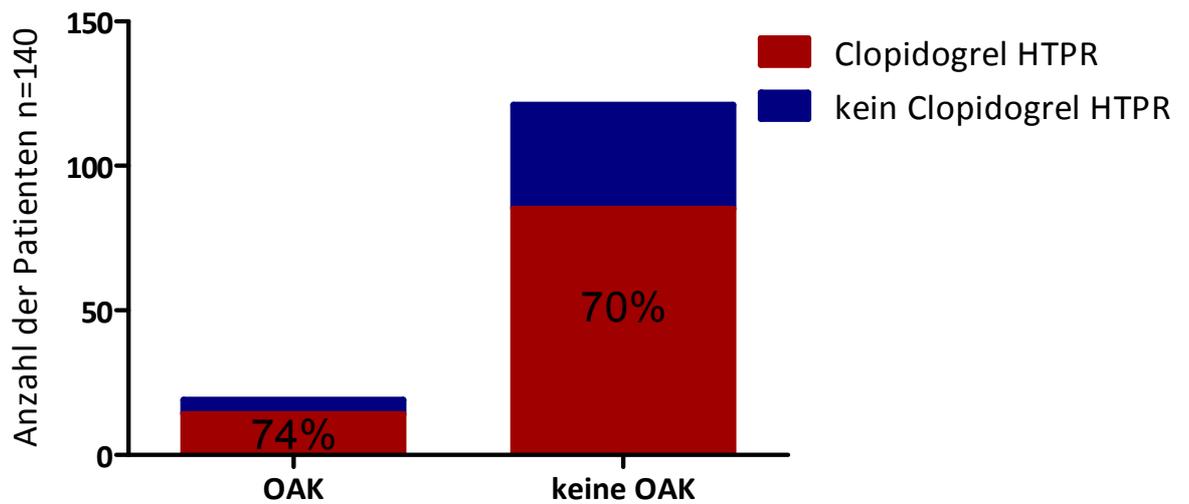


Abb. 17: Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Clopidogrel HTPR bei Patienten mit und ohne orale Antikoagulation (OAK). P-Wert=0,76

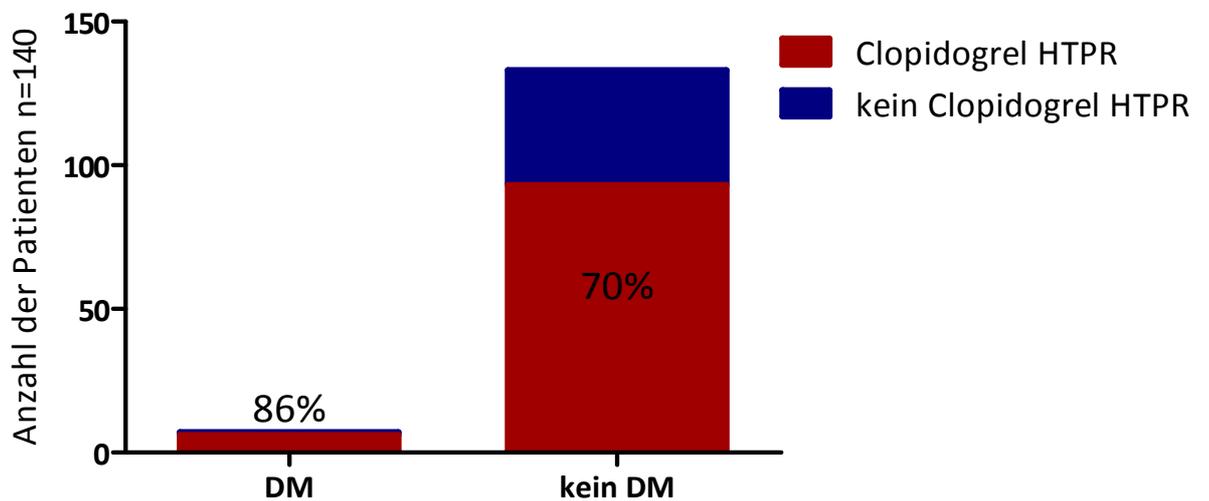


Abb. 18: Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Clopidogrel HTPR bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus (DM). P-Wert=0,37

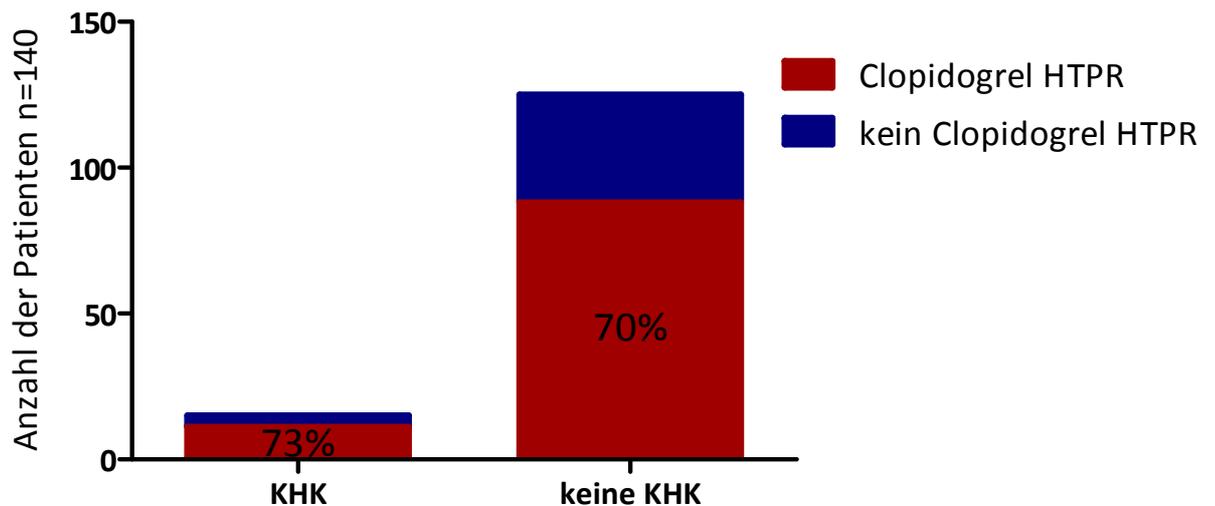


Abb. 19: Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Clopidogrel HTPR bei Patienten mit und ohne KHK (Koronare Herzkrankheit). P-Wert=0,81

Aspirin HTPR lag im analysierten Patientenkollektiv nur bei 5 Patienten (3,8%) vor. Genauere Ursachenforschung und deren Interpretation ist aufgrund der kleinen Fallzahl daher nur bedingt möglich. Tab. 5 zeigt eine Übersicht über die Zusammenhänge von klinischen Merkmalen und der Ausprägung von Clopidogrel/Aspirin HTPR. Das Patientenkollektiv wurde dafür in 4 Gruppen unterteilt: Gruppe A: Patienten mit Clopidogrel und Aspirin HTPR, Gruppe B: Patienten mit Clopidogrel HTPR, Gruppe C: Patienten mit Aspirin HTPR und Gruppe D: Patienten ohne HTPR. Eine Signifikanz konnte, wie schon erwähnt, nur für Clopidogrel HTPR bei männlichen Patienten im Vergleich mit weiblichen Patienten nachgewiesen werden ( $p$ -Wert=0,02). Jegliche Begleiterkrankung, sowie jegliche Begleitmedikation machten keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Clopidogrel oder Aspirin HTPR.

	Gruppe				p-Werte							
	A	B	C	D	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D		
	Clopidogrel HTPR + Aspirin HTPR				Keine HTPR							
	n=3 (2%)				n=96 (69%)				n=39 (28%)			
	n=96 (69%)				n=2 (1%)							
Alter (Jahren)	56±8	51±14	69±5	51±15	0.57	0.2	0.58	0.08	0.1	0.1		
Männliches Geschlecht (%)	2 (67%)	49 (51%)	0 (0%)	12 (31%)	0.59	0.14	0.2	0.15	0.03	0.35		
Arterielle Hypertonie	2 (67%)	41 (43%)	1 (50%)	16 (41%)	0.41	0.7	0.39	0.84	0.86	0.8		
Hypercholesterinämie	2 (67%)	52 (54%)	1 (50%)	15 (38%)	0.67	0.7	0.34	0.91	0.1	0.74		
Diabetes mellitus	0 (0%)	6 (6%)	0 (0%)	1 (3%)	0.66	-	0.78	0.72	0.38	0.82		
KHK	1 (34%)	10 (10%)	0 (0%)	4 (10%)	0.21	0.36	0.23	0.63	1	0.63		
Chronisches Nierenversagen	0 (0%)	5 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	0.69	-	0.78	0.74	0.5	0.82		
COPD	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.76	-	-	0.8	0.26	-		
Adipositas	0 (0%)	14 (15%)	0 (0%)	5 (13%)	0.48	-	0.51	0.56	0.79	0.59		
Klinische Komplikationen	0 (0%)	8 (8%)	1 (50%)	3 (8%)	0.6	0.17	0.62	0.04	0.9	0.69		
Orale Antikoagulation	1 (34%)	13 (14%)	0 (0%)	5 (13%)	0.33	0.36	0.33	0.58	0.91	0.59		
ACE-Hemmer/AT1-Antagonist	2 (67%)	33 (34%)	1 (50%)	11 (28%)	0.25	0.7	0.17	0.65	0.49	0.51		
Beta-Blocker	1 (34%)	24 (25%)	0 (0%)	10 (26%)	0.74	0.36	0.77	0.42	0.94	0.41		
Calciumkanal-Blocker	1 (34%)	14 (15%)	0 (0%)	3 (8%)	0.37	0.36	0.15	0.56	0.27	0.68		
Diuretika	1 (34%)	17 (18%)	1 (50%)	7 (18%)	0.49	0.71	0.51	0.24	1	0.23		
Aldosteronantagonisten	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.76	-	-	0.8	0.26	-		
Herzglykoside	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.76	-	-	0.8	0.26	-		
Protonenpumpeninhibitoren	1 (34%)	25 (26%)	0 (0%)	11 (28%)	0.78	0.36	0.85	0.4	0.8	0.38		
Statine	2 (67%)	36 (38%)	0 (0%)	12 (31%)	0.31	0.14	0.2	0.28	0.46	0.35		

Tab. 5: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Clopidogrel und/oder Aspirin HTPR und klinischen Merkmalen

## 4.3 Sekundäre Endpunkte: Aufgetretene Komplikationen

### 4.3.1 Allgemeine Komplikationen

Zur Dokumentation der sekundären Endpunkte wurde im Voraus das Auftreten folgender Komplikationen definiert: Tod, Myokardinfarkt, schwerer/leichter Schlaganfall, TIA, Okkluderthrombus, lebensbedrohliche Blutung, starke/schwache Blutung und große/kleine vaskuläre Komplikation. Insgesamt gab es zwölf Komplikationen (s. Tab. 6), unter denen kein Tod, Myokardinfarkt, schwerer Schlaganfall oder vaskuläre Komplikation zu verzeichnen war. Ebenso konnte kein Thrombus am Okkluder festgestellt werden.

Der Großteil der Komplikationen (9) ereignete sich noch während des Krankenhausaufenthaltes, wohingegen die restlichen drei Komplikationen im Zeitraum der Nachsorgeuntersuchungen in den nächsten sechs Monaten stattfanden.

Neun der zwölf dokumentierten Komplikationen waren Blutungsereignisse (6,4%) und acht davon fielen während des stationären Aufenthaltes vor. Diese acht Blutungen ereigneten sich alle im Rahmen der Intervention: sechs Blutungen wurden ausgelöst durch die Manipulation an der Gefäßeinstichstelle und zwei Blutungen durch Verletzungen im Pharyngealraum mit der transösophagealen Ultraschallsonde. Eine dieser pharyngealen Blutungen wurde als schwer und eine der Blutungen an der Gefäßeinstichstelle als lebensbedrohlich eingestuft. Die einzige Blutung, die sich nicht im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes ereignete, war intrakraniell und wurde deshalb per definitionem ebenfalls als lebensbedrohlich klassifiziert. Die Patientin, bei der die intrakranielle Blutung auftrat, war nicht oral antikoaguliert.

Ischämische Ereignisse waren weniger zahlreich. Insgesamt konnten nur drei ischämische Komplikationen dokumentiert werden. Unter diesen war weder ein schwerer noch ein leichter Schlaganfall zu verzeichnen. Alle drei Vorfälle waren TIAs. Eine davon ereignete sich während des stationären Aufenthalts im Anschluss an die Intervention, die zwei weiteren TIAs fanden nach einigen Monaten im Nachsorgeintervall statt.

	Im Krankenhaus	Bis 6-Monate nach Intervention	Insgesamt
30 Tage Mortalität	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Kardiovaskuläre Todesursache	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Ischämische Komplikationen:</b>	<b>1 (0.7%)</b>	<b>2 (1.4%)</b>	<b>3 (2.1%)</b>
Periprozeduraler Myokardinfarkt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Schwerer Schlaganfall	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Leichter Schlaganfall	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TIA	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)
Thrombus am Okkluder	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Blutungskomplikationen:</b>	<b>8 (5.7%)</b>	<b>1 (0.7%)</b>	<b>9 (6.4%)</b>
Lebensbedrohliche Blutung	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
Starke Blutung	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.7%)
Schwache Blutung	6 (4.3%)	0 (0%)	6 (4.3%)
Große vaskuläre Komplikation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Kleine vaskuläre Komplikation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tab. 6: Komplikationen nach PFO/ASD-Verschluss

#### 4.3.2 Zusammenhang zwischen Komplikationen und klinischen Merkmalen

In Tab. 7 ist der Zusammenhang zwischen klinischen Merkmalen des Patientenkollektivs und dem Auftreten von Komplikationen dargestellt. Auffällig ist, dass alle Patienten, die Komplikationen erlitten, weiblich waren. Ebenso ist erwähnenswert, dass bei dem Großteil der Patientinnen mit Komplikationen ein ASD-Verschluss durchgeführt wurde (75% vs. 19% im Patientenkollektiv ohne Komplikationen). Bei Begleiterkrankungen und Begleitmedikation gab es keine signifikanten Zusammenhänge. Tendenziell trat als Vorerkrankung allerdings im Komplikationskollektiv häufiger Vorhofflimmern auf (25% vs. 5% im Kollektiv ohne Komplikationen). Auch die Einnahme von oralen Antikoagulantien war bei Patientinnen mit Komplikationen etwas häufiger, jedoch ohne Signifikanz (25% vs. 13% bei Patienten ohne Komplikationen).

Darüberhinaus traten 5 Fälle von katheterinduzierten Rhythmusstörungen (drei Episoden von Vorhofflimmern, eine supraventrikuläre Tachykardie und ein AV-Block

III°) auf, die wir jedoch nicht weiter analysierten, da der Zusammenhang zu Clopidogrel und Aspirin HTPR nicht plausibel scheint.

	Insgesamt (140 Patienten)	Keine Komplikationen (128 Patienten)	Komplikationen (12 Patienten)	p-Wert
Alter (Jahren)	52±14	52±14	48±17	
Männliches Geschlecht (%)	63 (45%)	63 (49%)	0 (0%)	0.001
PFO	106 (76%)	103 (81%)	3 (25%)	<0.001
ASD	34 (24%)	25 (19%)	9 (75%)	<0.001
SJM-Occluder (Amplatzer)	114 (81%)	103 (80%)	11 (92%)	0.34
Occlutech	26 (19%)	25 (20%)	1 (8%)	0.34
Arterielle Hypertonie	60 (43%)	56 (44%)	4 (33%)	0.49
Diabetes mellitus	7 (5%)	6 (5%)	1 (8%)	0.58
Koronare Herzerkrankung	15 (11%)	15 (12%)	0 (0%)	0.21
Chronische Niereninsuffizienz	6 (4%)	5 (4%)	1 (8%)	0.47
COPD	3 (2%)	3 (2%)	0 (0%)	0.59
Vorhofflimmern	10 (7%)	7 (5%)	3 (25%)	0.01
Hypercholesterinämie	70 (50%)	66 (52%)	4 (33%)	0.23
Adipositas	19 (14%)	18 (14%)	1 (8%)	0.58
Nikotinabusus	42 (30%)	38 (30%)	4 (33%)	0.79
Aspirin	133 (95%)	123 (96%)	10 (83%)	0.05
Clopidogrel	140 (100%)	128 (100%)	12 (100%)	1
Orale Antikoagulation	19 (14%)	16 (13%)	3 (25%)	0.23
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	47 (34%)	44 (34%)	3 (25%)	0.51
Beta-Blocker	35 (25%)	32 (25%)	3 (25%)	1
Kalziumkanalblocker	18 (13%)	16 (13%)	2 (17%)	0.68
Diuretika	26 (19%)	23 (18%)	3 (25%)	0.55
Aldosteronantagonisten	3 (2%)	3 (2%)	0 (0%)	0.59
Herzglykoside	3 (2%)	3 (2%)	0 (0%)	0.59
Protonenpumpeninhibitoren	38 (27%)	36 (28%)	2 (17%)	0.39
Statine	46 (33%)	44 (34%)	2 (17%)	0.21

Tab. 7: Zusammenhang zwischen klinischen Merkmalen und dem Auftreten von Komplikationen

## 4.4 Zusammenhang zwischen HTPR und aufgetretenen Komplikationen

### 4.4.1 Zusammenhang zwischen HTPR und allgemeinen Komplikationen

Clopidogrel HTPR tritt bei Patienten mit Komplikationen nicht häufiger auf als bei Patienten ohne Komplikationen (p-Wert: 0,96, Odds ratio: 0,81, s. Tab. 8). Der PRI lag bei Patienten, die eine Komplikationen erleiden mussten, bei durchschnittlich  $65.8 \pm 31\%$  und bei Patienten, die keine Komplikation erlitten hatten, bei  $66,2 \pm 26\%$ . Auch für Aspirin konnte kein Unterschied im Auftreten von HTPR zwischen den zwei Gruppen gefunden werden. Die Aggregationswerte in der Komplikationsgruppe waren mit durchschnittlich  $16,5 \pm 23,1\%$  zwar prinzipiell etwas höher als in der Gruppe ohne Komplikationen ( $9,6 \pm 10,2\%$ ), es konnte jedoch keine Signifikanz festgestellt werden (p-Wert: 0,07). Abbildungen 20 und 21 stellen die Verteilung der PRI-Werte für Clopidogrel bzw. der Aggregationswerte für Aspirin in den zwei Gruppen mit und ohne Komplikationen graphisch dar. Auch hier ist keine Tendenz zu einem höheren Vorkommen von HTPR in den Komplikationsgruppen erkennbar.

140 PFO/ASD Verschlüsse n (%)	Komplikationen 12 (8.6%)	Keine Komplikationen 128 (91.4%)	P-Wert
<b>Clopidogrel:</b>			
Mean $\pm$ SD	65.8 $\pm$ 31	66.2 $\pm$ 26	0.96
HTPR n (%)	8 (66.7%) (n=12)	91 (71.1%) (n=128)	0.75
Odds ratio	0.81 (0.23-2.87)		0.75
<b>Aspirin:</b>			
Mean $\pm$ SD	16.5 $\pm$ 23.1	9.6 $\pm$ 10.2	0.07
HTPR n (%)	1 (10%) (n=10)	4 (3.3%) (n=123)	0.28
Odds ratio	3.3 (0.33-32.76)		0.31

Tab. 8: Mittelwerte (Mean  $\pm$  SD), Häufigkeiten und Odds ratio von Clopidogrel und Aspirin HTPR bei Patienten mit und ohne Komplikationen

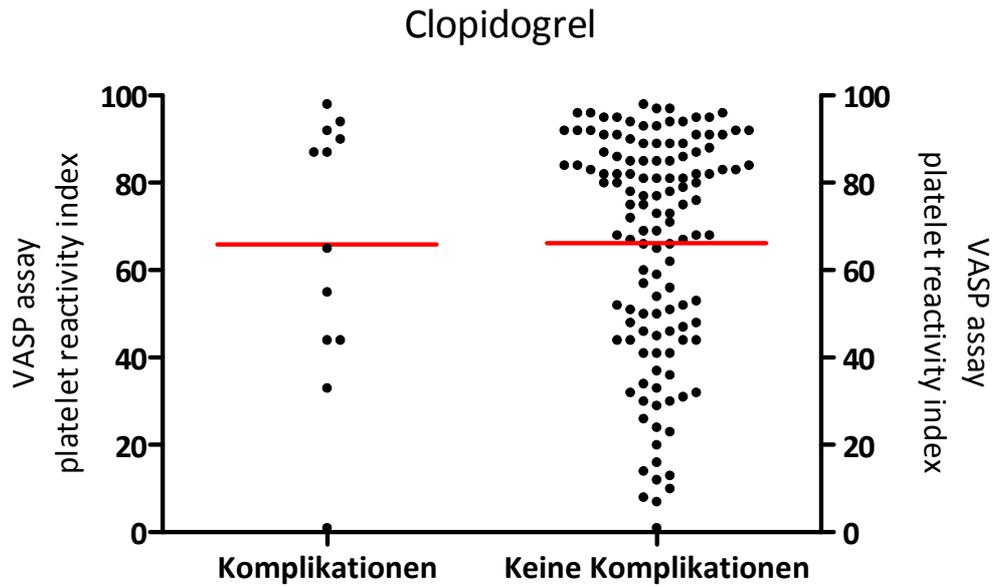


Abb. 20: Darstellung der Verteilung der PRI-Werte in den Gruppen mit und ohne Komplikationen

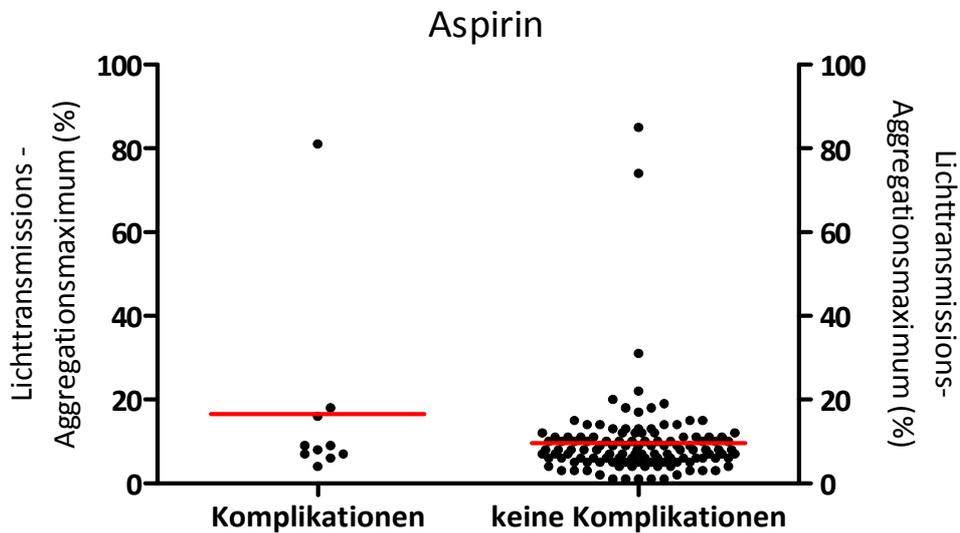


Abb. 21: Darstellung der Verteilung der Aggregationswerte in den Gruppen mit und ohne Komplikationen

#### 4.4.2 Zusammenhang zwischen HTPR und ischämischen Ereignissen

Bei der Unterteilung der Komplikationen gibt es auch in der Gruppe der ischämischen Ereignisse keine signifikant höheren HTPR-Häufigkeiten für Clopidogrel oder Aspirin. Der durchschnittliche PRI für Clopidogrel liegt in der Gruppe mit ischämischen Komplikationen bei  $81 \pm 23\%$  und in der Gruppe ohne ischämische Komplikationen bei  $65,85 \pm 26\%$  (p-Wert: 0,32). Bei allen drei Patienten, die ein ischämisches Ereignis durchmachten, wurde eine Clopidogrel HTPR festgestellt (100%), wohingegen die HTPR – Rate bei Patienten ohne ischämisches Ereignis bei 70% liegt (p-Wert: 0,26).

Eine Aspirin HTPR wurde bei keinem der Patienten mit ischämischen Ereignissen ermittelt (0%). Der mittlere Aggregationswert für Aspirin liegt bei Patienten mit ischämischen Ereignissen bei  $6,3 \pm 2\%$  und bei Patienten ohne ischämische Ereignisse bei  $10,3 \pm 12\%$  (p-Wert: 0,57). Die genauen Daten sind Tab. 9 zu entnehmen.

140 PFO/ASD Verschlüsse n (%)	Ischämische Ereignisse 3 (2.1%)	Keine ischämischen Ereignisse 137 (97.9%)	P-Wert
<b>Clopidogrel:</b>			
Mean $\pm$ SD	81 $\pm$ 23	65.85 $\pm$ 26	0.32
HTPR n (%)	3 (100%) (n=3)	96 (70%) (n=137)	0.26
Odds ratio	3.01 (0.15-59.59)		0.47
<b>Aspirin:</b>			
Mean $\pm$ SD	6.3 $\pm$ 2	10.3 $\pm$ 12	0.57
HTPR n (%)	0(0%) (n=3)	5 (3.8%) (n=130)	0.73
Odds ratio	3.26 (0.15-71.2)		0.45

Tab. 9: Mittelwerte (Mean  $\pm$  SD), Häufigkeiten und Odds ratio von Clopidogrel und Aspirin HTPR bei Patienten mit und ohne ischämische Ereignisse

#### 4.4.3 Zusammenhang zwischen HTPR und Blutungsereignissen

In der Gruppe der Patienten mit Blutungsereignissen gibt es kein signifikant höheres oder niedrigeres Auftreten von Clopidogrel HTPR. Der mittlere PRI liegt in der Gruppe mit Blutungen bei  $60,8 \pm 32,4\%$  und in der Gruppe ohne Blutungen bei  $66,5 \pm 25,6\%$  (p-Wert: 0,52). Das Vorkommen von Clopidogrel HTPR bei Patienten mit Blutungen ist mit 55,6% tendenziell etwas niedriger als bei Patienten ohne Blutungen mit 71,8%, die Signifikanz bleibt jedoch aus (p-Wert: 0,3). Unter den Patienten, die Blutungen erlitten, gab es ein Fall von Clopidogrel LTPR (11,1% vs. 4,6% bei Patienten ohne Blutungen, s. Tab. 10). Der durchschnittliche Aggregationswert für Aspirin ist mit  $20,9 \pm 26,9\%$  in der Gruppe mit Blutungen signifikant höher als in der Gruppe ohne Blutungen mit  $9,6 \pm 10,1\%$  (p-Wert: 0,01), jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl (n=7 Patienten mit Blutungsereignissen und Aspirineinnahme) wenig aussagekräftig. Abbildungen 22 und 23 stellen die Verteilung der PRI- bzw. Aggregationswerte für die Subgruppen: ischämische-, Blutungs- oder keine Komplikationen graphisch dar.

140 PFO/ASD Verschlüsse n (%)	Blutungsereignisse 9 (6.4%)	Keine Blutungsereignisse 131 (93.6%)	P-Wert
<b>Clopidogrel:</b>			
Mean $\pm$ SD	60.8 $\pm$ 32.4	66.5 $\pm$ 25.6	0.52
HTPR n (%)	5 (55.6%) (n=9)	94 (71.8%) (n=131)	0.3
Odds ratio	0.49 (0.13-1.93)		0.31
LTPR n (%)	1 (11.1%) (n=9)	6 (4.6%) (n=131)	0.39
Odds ratio	2.6 (0.28-24.3)		0.4
<b>Aspirin:</b>			
Mean $\pm$ SD	20.9 $\pm$ 26.9	9.6 $\pm$ 10.1	0.01
HTPR n (%)	1 (14.3%) (n=7)	4 (3.2%) (n=126)	0.13
Odds ratio	5.1 (0.49-52.7)		0.17

Tab. 10: Mittelwerte (Mean  $\pm$  SD), Häufigkeiten und Odds ratio von Clopidogrel und Aspirin HTPR bei Patienten mit und ohne Blutungsereignisse

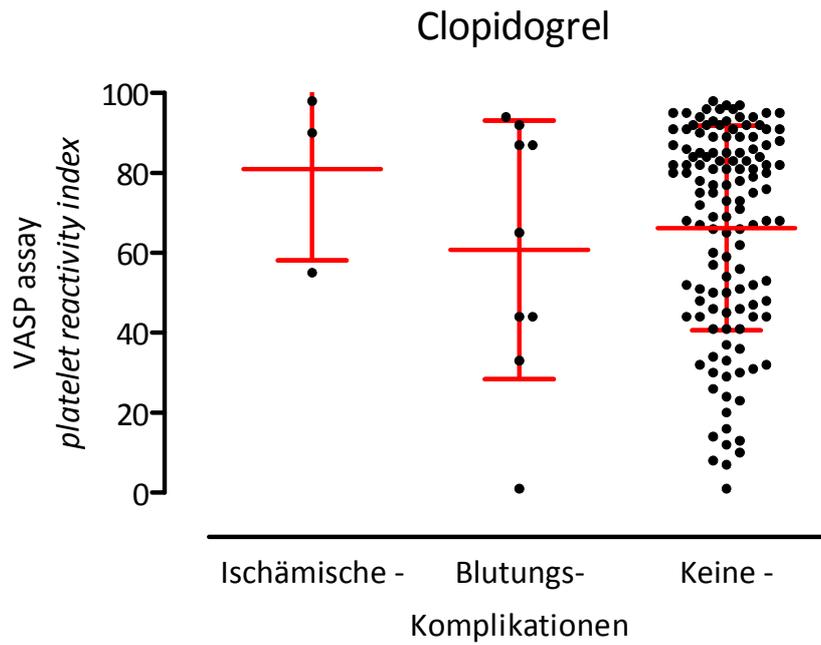


Abb. 22: Clopidogrel PRI bei Patienten mit ischämischen-, Blutungs- und keinen Komplikationen

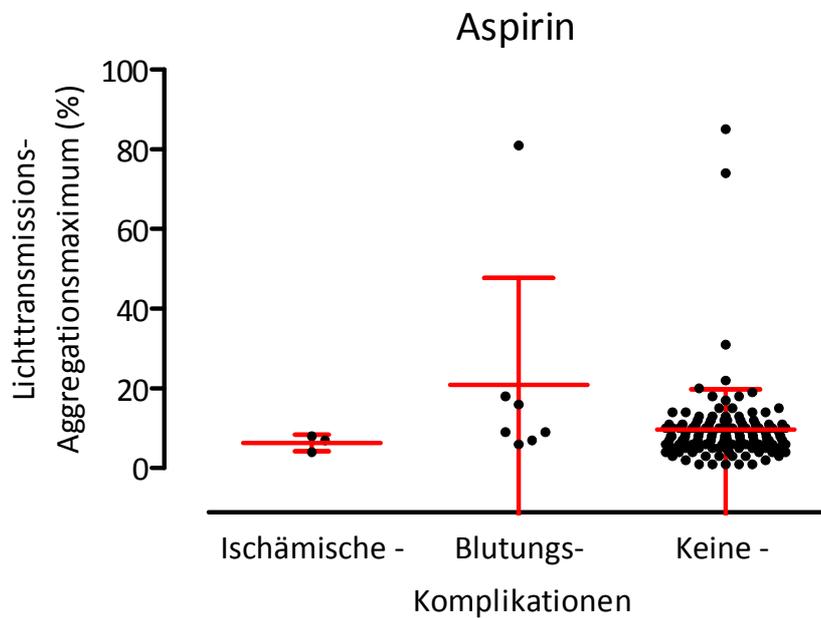


Abb. 23: Aspirin Aggregationswerte bei Patienten mit ischämischen-, Blutungs- und keinen Komplikationen

## 4.5 Zusammenhang zwischen Antikoagulation und aufgetretenen Blutungen

Von den 9 Patienten, bei denen eine Blutung stattgefunden hatte, nahmen drei regelmäßig orale Antikoagulantien ein (33,3%). Im Patientenkollektiv ohne Blutungsereignisse lag die Rate an OAK-Gebrauch bei 12,2%. Obwohl eine Tendenz eines erhöhten Auftretens von Blutungen bei Patienten mit OAKs ins Auge sticht, gibt es keinen signifikanten Zusammenhang (p-Wert: 0,07, s. Tab. 11).

---

140 PFO/ASD Verschlüsse n (%)	Blutungsereignisse	Keine Blutungsereignisse	P-Wert
	9 (6.4%)	131 (93.6%)	
<b>Orale Antikoagulation:</b>	3 (33.3%)	16 (12.2%)	0.07
Odds ratio	3.6 (0.82-13.8)		0.09

---

Tab. 11: Häufigkeit und Odds ratio bei Patienten mit Blutungsereignis und oraler Antikoagulation im Vergleich mit Patienten ohne Blutungsereignis und oraler Antikoagulation

## 5 Diskussion

Die wichtigsten Beobachtungen dieser Arbeit sind (i) das Auftreten von Clopidogrel HTPR ist unter Patienten mit PFO/ASD-Verschluss sehr verbreitet, (ii) es gab keine schweren ischämischen Komplikationen, aber drei schwere Blutungskomplikationen (davon zwei lebensbedrohlich) und (iii) es gibt keinen Zusammenhang zwischen HTPR und aufgetretenen Komplikationen.

### 5.1 Clopidogrel HTPR

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Inzidenz und den Ursachen von residueller Plättchenreaktivität unter Clopidogrel-Therapie. Allerdings liegt das Augenmerk in den meisten Fällen auf Patientenkollektiven, die koronar vorerkrankt sind, also z.B. einen Myokardinfarkt erlitten haben. Daten zur Ausprägung und zu den Gründen von Clopidogrel HTPR bei gesunden Probanden und Patientenkollektiven ohne KHK sind beschränkt. Eines unserer Ziele ist es daher, mehr über das Auftreten von residueller Plättchenaktivität unter Clopidogrel Einnahme und deren Ursachen bei Patienten mit PFO/ASD- Verschluss in Erfahrung zu bringen. 70,7% der Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv weisen eine Clopidogrel HTPR auf. Im Vergleich mit anderen Studien, bei denen die Inzidenzen mit 5 - 44% angegeben werden, ist die ermittelte HTPR-Rate auffallend hoch. (27) Allerdings ist der Vergleich mit anderen Studien in vielen Fällen wenig aussagekräftig, weil andere Testverfahren oder andere cut-off-Werte benutzt wurden. (32) Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen Kalziumkanalblockern und dem Auftreten von Clopidogrel HTPR untersuchte, verwendete beispielsweise zur Ermittlung der residuellen Plättchenreaktivität ebenfalls den VASP-Assay, setzte aber den cut-off-Wert als Untergrenze der PRI-Werte bei gesunden Probanden ohne Clopidogreleinnahme mit 69% fest. Somit kamen sie auf eine HTPR-Rate von insgesamt 25%. Hätten sie sich an dem cut-off-Wert orientiert, den wir verwendet haben (PRI > 50%), wäre eine HTPR-Rate von 64% ermittelt worden, die sich mit unseren Daten vergleichen lässt. (51) Hier wird deutlich, dass es aufgrund der Unklarheiten bezüglich eines allgemein gültigen cut-off-Wertes in der Vergangenheit zu erheblichen Schwierigkeiten bei Vergleichen von Daten aus unterschiedlichen Studien kommt.

Mittlerweile gibt es allerdings seit 2010 durch Bonello et al. einen definierten einheitlichen Grenzwert für Clopidogrel HTPR. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ab diesem Grenzwert das Risiko für ischämische Ereignisse steigt (PRI > ca. 50 %). (32) In der vorliegenden Studie wurde dieser Grenzwert verwendet.

Trotz der erschwerten Vergleichsmöglichkeiten stellt sich die Frage, welche Ursachen dem hohen Prozentsatz an Clopidogrel HTPR in unserem Patientenkollektiv zugrunde liegen könnten, insbesondere weil typische Gründe wie Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, KHK), Adipositas und höheres Alter nur wenig vertreten sind. Bei nur 5% unseres Patientenkollektives wurde ein Diabetes mellitus und bei 11% eine KHK verzeichnet. In beiden Subgruppen konnte kein signifikant erhöhtes Auftreten von residueller Plättchenreaktivität ermittelt werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus gab es jedoch eine Tendenz zu einer vermehrten Inzidenz von Clopidogrel HTPR mit 86% gegenüber 70% bei Patienten ohne Diabetes mellitus.

Auch Adipositas, die in der Literatur ebenfalls als Risikofaktor für Clopidogrel HTPR angegeben wird, war im vorliegenden Patientenkollektiv wenig ausgeprägt (14%) und zeigte keinen Zusammenhang zu einem erhöhten Auftreten von Clopidogrel HTPR. (34)

Eine weitere oft genannte Ursache, das Alter, hilft ebenso nicht bei der Erklärung der hohen Inzidenz an Clopidogrel HTPR in unserem Patientenkollektiv. Patienten zwischen 40 und 60 Jahren stellten mit 71% die Altersgruppe mit dem meisten Vorkommen von Clopidogrel HTPR dar, es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zur jüngeren Gruppe mit 61% oder zur älteren Gruppe mit 67%.

Zu den Medikamenten, die in Verdacht stehen, die Wahrscheinlichkeit für Clopidogrel HTPR zu erhöhen, gehören vor allem Protonenpumpeninhibitoren, Kalziumkanalblocker, Ketokonazol und orale Antikoagulantien. (28) Protonenpumpeninhibitoren, Kalziumkanalblocker und Antikoagulantien werden wie Clopidogrel über das CYP-System verstoffwechselt und es kann zu kompetitiven Interaktionen kommen. Ketokonazol ist ein Inhibitor von CYP2C19 und vermindert so die Metabolisierung des *Prodrugs* Clopidogrel. Die vier genannten Medikamente waren bis auf Ketokonazol alle Bestandteil einer täglichen Begleitmedikation bei einer unterschiedlichen Anzahl von Patienten des Kollektivs (14% OAK, 13%

Kalziumkanalblocker, 27% PPI). Eine Signifikanz konnte jedoch für keines der drei Medikamente nachgewiesen werden. Lediglich bei den Patienten, die regelmäßig Kalziumkanalblocker einnahmen, gab es eine leichte Tendenz zu einer höheren Rate an Clopidogrel HTPR (83% vs. 69% bei Patienten ohne Kalziumkanalblocker).

Variierende Raten an residueller Plättchenaktivität können laut Literatur auch durch unterschiedliche Initialdosen verursacht werden. Gurbel et al. zeigten in ihrem Review zur Plättchenfunktion bei koronar erkrankten Patienten, dass die Inzidenz an Clopidogrel HTPR bei Patientenkollektiven, die 300 mg als Initialdosis verabreicht bekamen, zwischen 23 und 44% und bei Patientenkollektiven, die 600mg erhielten, zwischen 5 und 13% lag. (27) Da alle Patienten in der vorliegenden Studie vor dem interventionellen PFO/ASD-Verschluss als Initialdosis 600 mg Clopidogrel erhielten, kann dieser Faktor als Ursache ausgeschlossen werden. Allerdings muss erwähnt werden, dass es Studien gibt, die zeigen, dass die Clopidogrel HTPR durch eine konstante Einnahme über einen längeren Zeitraum abnimmt. (52) In dem vorliegenden Studiensetting war nur eine einmalige Clopidogrel HTPR Bestimmung nach zwei Tagen vorgesehen. Über eine im Verlauf gegebenenfalls abnehmende HTPR Rate können wir somit keine Aussage treffen.

Die hohe Rate an Clopidogrel HTPR in unserem Patientenkollektiv kann durch die oben genannten typischen klinischen Ursachen nicht hinreichend erklärt werden. In mehreren Studien wurden genetische Polymorphismen im CYP-System bei jungen, gesunden Patienten als wichtige Faktoren bei der Entstehung von residueller Plättchenreaktivität angesehen. Insbesondere ein Polymorphismus im CYP2C19-Gen, der zu Funktionseinbußen bzw. -verlust des CYP-Enzyms führt und somit die Metabolisierung von Clopidogrel verlangsamt oder verhindert, wird mit höheren Raten an Clopidogrel HTPR assoziiert. In einer Studie mit jungen, gesunden Männern, die über 7 Tage jeden Morgen 75mg Clopidogrel erhielten, zeigten fast 30% eine heterozygote Funktionsverlustmutation mit signifikant geringerer Wirkung von Clopidogrel auf die Plättchenaggregation. (53) Auch Brandt et al. fanden signifikant höhere Raten an residueller Plättchenreaktivität bei jungen, gesunden Patienten mit Polymorphismen in CYP2C19 und CYP2C9 nach einer Einmalgabe von 300mg

Clopidogrel. (54) Genetische Faktoren könnten daher auch in unserem Patientenkollektiv eine wichtige Rolle spielen.

Eine weitere theoretisch mögliche Erklärung für die hohe Rate an residueller Plättchenaktivität könnte die im Vergleich zu bei Koronarstents vorliegende große Fremdoberfläche der Okkluder sein. Bei einer durchschnittlichen Koronarintervention werden im Schnitt 3,6cm Stentlänge mit einem Durchmesser von 3mm implantiert, was zu einer Kontaktoberfläche von 3,4cm<sup>2</sup> führt. (55) Zusätzlich besteht ein Koronarstent lediglich aus einem beschichteten Metallgeflecht, was die Kontaktoberfläche weiter verkleinert. Ein PFO- bzw ASD-Okkluder besteht aus einem Nitinolgeflecht, das mit Polyestergewebe aufgefüllt ist und somit einen soliden Körper bildet. In der vorliegenden Studie betrug die durchschnittliche Größe eines PFO-Okkluders 25 und die durchschnittliche Größe eines ASD-Okkluders 19mm. Durch das „Zwei-Scheiben-System“ der Okkluder ergibt sich daraus eine Kontaktoberfläche von 5,6-10cm<sup>2</sup>. Es ist also durchaus denkbar, dass es durch die vergleichsweise große Kontaktoberfläche zu einer ausgeprägteren Aktivierung der Thrombozyten und folglich zu einer erhöhten residuellen Plättchenaktivität trotz effektiver Hemmung mit Clopidogrel kommt. Um diese These beweisen zu können, hätte die Plättchenaktivität nach Okkluderimplantation ohne Clopidogreleinnahme gemessen werden müssen. Um ischämische Komplikationen zu vermeiden, erhalten die Patienten allerdings bereits vor der Intervention die erste Gabe Clopidogrel, was diese Messung unmöglich macht.

Denkbar wäre auch, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv unabhängig von der erhöhten Kontaktoberfläche eine prinzipiell erhöhte Plättchenaktivität vorliegt, die zu der hohen Rate an Clopidogrel HTPR beitragen könnte. Gegen beide Thesen spricht allerdings, dass bei prinzipiell erhöhter Plättchenaktivität mit vermehrt ischämischen Vorfällen wie Thromben am Okkluder zu rechnen gewesen wäre. In der vorliegenden Studie zeigte sich dagegen eine geringe Rate an ischämischen Komplikationen.

Unsere Analysen der Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Clopidogrel HTPR und klinischen Merkmalen des Patientenkollektivs erbrachte eine signifikant höhere Inzidenz von residueller Plättchenreaktivität bei Männern. Kontrovers dazu gibt es

sowohl Studien, die besagen, dass Clopidogrel HTPR unter Frauen weiter verbreitet ist, (56,57) als auch, dass es keine geschlechterspezifischen Unterschiede gibt. (58) Abschließend kann dazu gesagt werden, dass aufgrund der inkonsistenten Daten nicht von einem Zusammenhang zwischen Geschlecht und erhöhtem Risiko für Clopidogrel HTPR ausgegangen werden kann.

Mittlerweile gilt es als bewiesen, dass es bei der Verwendung der neuen P2Y12-Hemmer wie Ticagrelor oder Prasugrel zu einer geringeren Rate an unzureichender Plättchenhemmung kommt. (59) Zu Überlegen wäre also nach PFO/ASD-Okkluderimplantationen statt Clopidogrel beispielsweise Prasugrel zu verwenden. Allerdings wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Verwendung von Prasugrel statt Clopidogrel bei Clopidogrel-non-respondern zwar zu einer Senkung der ischämischen Komplikationen, zusätzlich aber zu einem vermehrten Auftreten von Blutungen führt und so insgesamt keine Verbesserung der Mortalitätsrate erreicht werden kann. (60) In der vorliegenden Studie traten mehr Blutungen als ischämische Komplikationen auf und es war kein einziger Fall eines Okkluderthrombus nachzuweisen, so dass ein zusätzlicher Nutzen von Prasugrel fraglich erscheint.

## **5.2 Aspirin HTPR**

Die Inzidenz für Aspirin HTPR lag in unserem Patientenkollektiv bei 3,8% (5 Patienten). Im Vergleich mit anderen Studien ist die gemessene HTPR-Rate in der vorliegenden Arbeit eher gering. In einem Review von Hovens et al. lag das Auftreten von residueller Plättchenreaktivität unter Aspirin Therapie zwischen 0 und 57%. (37) Faktoren, die zu signifikanten Unterschieden zwischen den ermittelten HTPR-Raten führten, waren Unterschiede in der Dosis und Unterschiede in den verwendeten Testverfahren. So wiesen Patienten, die täglich  $\leq 100$ mg Aspirin erhielten, eine durchschnittliche HTPR Inzidenz von 36% auf, während Patienten, die  $\geq 300$ mg Aspirin verabreicht bekamen, durchschnittlich eine Rate von nur 19% aufwiesen. Zusätzlich lagen in Studien, in denen die Plättchentests mit LTA durchgeführt wurden, die Raten an Aspirin HTPR signifikant niedriger als in Studien, die sogenannte Point-of-care-Verfahren anwendeten (6 vs. 26%). (60) In der vorliegenden Arbeit erhielten die Patienten täglich 100mg Aspirin und trotzdem wurde nur bei 5 Patienten ein ungenügendes Ansprechen

auf Aspirin festgestellt, allerdings überprüften wir die Plättchenfunktion auch mittels LTA. Die LTA gilt heute als Goldstandard bei der Plättchenfunktionstestung. (27)

Eine Analyse von Zusammenhängen zwischen Aspirin HTPR und möglichen Ursachen ist in unserer Studie nur beschränkt möglich, weil aufgrund der kleinen Fallzahl keine aussagekräftigen Korrelationen hergestellt werden können. Um zu entscheiden, ob die gemessene niedrige HTPR-Rate plausibel ist, müssen wir uns jedoch die in der Literatur erwähnten Faktoren für Aspirin HTPR betrachten und mit ihrem Vorkommen in unserem Patientenkollektiv vergleichen. Beschriebene Ursachen für Aspirin HTPR gleichen den Ursachen für Clopidogrel HTPR. Es werden auch hier u.a. genetische Faktoren, Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, KHK), Adipositas und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten angeführt. (61) Zu diesen Medikamenten gehören vor allem Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen und Metamizol, die über eine kompetitive Interaktion zu einer verminderten Wirkung von Aspirin führen. (39,62) Die Komedikation mit NSAR war bei Patienten dieser Studie sehr gering. Ebenso waren Erkrankungen wie Diabetes mellitus und KHK sowie Adipositas selten.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der zu einer Erhöhung der Aspirin HTPR führt, ist non-compliance. In einer Studie von Schwartz et al. wurde bei 17 Patienten ein unzureichende Wirkung von Aspirin detektiert. Zwei Stunden nach beaufsichtigter Aspiringinnahme hingegen zeigte nur noch ein Patient eine ungenügende Plättchenhemmung. (63) Cuisset et al. bezeichnen non-compliance sogar als den Hauptfaktor für Aspirin HTPR. (64) Da in der vorliegenden Studie die Aspirin HTPR im klinischen Rahmen gemessen wurde, lässt sich non-compliance als Beeinflussungsfaktor nahezu ausschließen.

Eine Inzidenz der Aspirin HTPR von 3,8% scheint daher im vorliegenden jungen und gesunden, hospitalisierten Patientenkollektiv überzeugend.

### 5.3 Zusammenhang zwischen HTPR und Komplikationen

Zahlreiche Studien konnten bei Patienten, die eine perkutane Koronarintervention erhalten hatten, Clopidogrel HTPR als unabhängigen Risikofaktor für ischämische Komplikationen bei Patienten nach koronarer Stentimplantation oder akutem Koronarsyndrom identifizieren. (35) Auch bei Patienten mit Aspirin HTPR scheint es im gleichen Patientenkollektiv ein erhöhtes Auftreten von ischämischen Komplikationen zu geben. (41) In der vorliegenden Arbeit konnte bei Patienten nach interventionellem PFO/ASD Verschluss keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Clopidogrel bzw. Aspirin HTPR und ischämischen Ereignissen festgestellt werden. Insgesamt waren ischämische Komplikationen allerdings selten (2,1%). Bei diesen niedrigen Ereignisraten ist demnach eine aussagekräftige Analyse kaum möglich. Trotzdem ist es auffallend, dass bei allen drei Patienten, die ein ischämisches Ereignis erlebten, eine Clopidogrel HTPR nachgewiesen wurde. Bei einer HTPR-Rate von 70,7% ist dies jedoch auf der anderen Seite auch nicht verwunderlich.

Neuere Studien sprechen Clopidogrel und Aspirin nicht nur über antithrombozytäre sondern auch über antiinflammatorische und antiatherosklerotische Wirkungen Einfluss auf die Reduktion von ischämischen Ereignissen zu. Eine Studie, die 203 Patienten mit KHK einschloss, fand nach einem Jahr täglicher Einnahme von entweder Aspirin oder Clopidogrel signifikant niedrigere Werte antiinflammatorischer Marker wie TNF $\alpha$ . (65) Es ist jedoch aus unterschiedlichen Gründen unwahrscheinlich, dass eben genannter Wirkmechanismus zu der niedrigen Rate an ischämischen Vorfällen in dieser Arbeit beigetragen hat. Erstens sind die antiinflammatorischen und antiatherosklerotischen Effekte von Clopidogrel bei einer bestehenden Clopidogrel HTPR ebenfalls unwirksam. (66) Zweitens ist der größte Teil unseres Patientenkollektivs relativ jung und nicht koronar oder allgemein arteriosklerotisch vorerkrankt. Infolgedessen besteht für unser Patientenkollektiv ein geringeres Risiko für ischämische Ereignisse als für die an KHK erkrankten Patientenkollektive in den Studien zu Zusammenhängen zwischen Clopidogrel/Aspirin HTPR und ischämischen Ereignissen.

Eine weitere wichtige Komplikation ist die Thrombusbildung am implantierten Okkluder. In der vorliegenden Studie wurde die Okkluderlage sowie eventuelle

Okkluderthromben während der Intervention und drei Monate nach dem Einsetzen mit TEE sowie sechs Monate nach dem Eingriff mit TTE überprüft. Bei keinem Patienten wurde zu einem dieser Zeitpunkte ein solcher Thrombus detektiert. In der Literatur wird die Thrombusrate bei PFO/ASD-Okkludern mit ca. 0-10% beschrieben. (67) Die Bildung eines Thrombus hängt auf der einen Seite von dem verwendeten Medikamentenregime und auf der anderen Seite vor allem von der Oberflächenbeschaffenheit des Okkluders und damit von den unterschiedlichen verwendeten Materialien und der Bauart ab. Krumsdorf et al. untersuchten die Inzidenz der Thrombenbildung in Abhängigkeit vom verwendeten Okkluder in 1000 Patienten. Bei Verwendung von CardioSEAL-, STARFlex und PFO-Star-Okkludern wurden Thrombusraten von 5,7 -7,1% beobachtet. Niedrigere Raten wiesen der ASDOS-Okkluder mit 3,6% und der Helex-Okkluder mit 0,8% auf. Bei Patienten, die mit einem Amplatzer-Okkluder versorgt worden waren, wurde kein einziger Thrombus entdeckt. (23) Auch in anderen Studien konnte bei der Verwendung des Amplatzer-Okkluders kein Thrombus detektiert werden. (68,69) Der Figulla-Flex Okkluder von Occlutech zeigte in einer Studie eine Thrombusrate von 2,6%. (70) In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir in 114 der 140 Fälle (81%) den Amplatzer Okkluder und in 26 Fällen (19%) den Figulla Okkluder von Occlutech. Da auch wir trotz sorgfältiger Nachkontrollen keinen Fall eines Thrombus am Okkluder nachweisen konnten, sind unsere Daten zumindest für den Amplatzer-Okkluder kongruent mit den oben genannten Studien.

Unter den zwölf aufgetretenen Komplikationen waren neun Blutungsereignisse. Zwei davon wurden als lebensbedrohlich und eine als schwer eingestuft. In mehreren Studien wurde der Zusammenhang von LTPR und dem vermehrten Auftreten von Blutungskomplikationen untersucht. Die Daten sind nicht eindeutig, scheinen aber Clopidogrel LTPR als Risikofaktor für Blutungen zu identifizieren. (35) So konnte in der ADAPT-DES-Studie, die mit 8665 eingeschlossenen Patienten mit Abstand die größte Studie zu dieser Fragestellung war, ein klarer Zusammenhang zwischen residueller Plättchenreaktivität und dem Auftreten von Blutungen gezeigt werden. (40) Demgegenüber konnte in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Assoziation

zwischen Clopidogrel LTPR und Blutungsereignissen gefunden werden. Allerdings gab es auch nur sieben Fälle von Clopidogrel LTPR, von denen wiederum nur ein Patient eine Blutungskomplikation erlitt.

Auch für Patienten, die oral antikoaguliert sind, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. (71) Zur Identifizierung dieses erhöhten Risikos wurde der HAS-BLED-Score eingeführt, der die Faktoren Hypertension, abnorme Nieren- oder Leberfunktion, früherer Schlaganfall oder Blutung, labile INR-Einstellung, Alter > 65 Jahre und weitere Medikamente mit einbezieht. (72) Die Risikofaktoren für Blutungen unter OAK-Therapie sind unter den Patienten dieses Patientenkollektives nur wenig ausgeprägt. Dementsprechend konnte in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von oralen Antikoagulantien und Blutungsereignissen gezeigt werden. Es scheint allerdings eine Tendenz zu geben, da 33% der Patienten mit Blutungen, aber nur 12% der Patienten ohne Blutungsereignisse orale Antikoagulantien einnahmen.

#### **5.4 Notwendigkeit der dualen Thrombozytenhemmung mittels Aspirin und Clopidogrel**

In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten nach interventionellem PFO bzw ASD-Verschluss für drei Monate eine DAPT mit Aspirin und Clopidogrel sowie für weitere drei Monate eine Monotherapie mit Aspirin.

Die DAPT fand ihren Ursprung in der Plättchenhemmung bei koronar erkrankten Patienten, die kardiale Stents eingesetzt bekamen. Mehrere Studien sahen bezüglich des Auftretens von ischämischen Komplikationen klare Vorteile für die zusätzliche Einnahme von Clopidogrel gegenüber einer alleinigen Medikation mit Aspirin. (73,74) Bei der Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) gibt es deshalb klare Leitlinien zur antithrombozytären Versorgung nach dem Einsetzen von koronaren Stents (75).

Im Gegensatz dazu ist das optimale antithrombozytäre Medikamentenregime für Patienten mit implantierten PFO/ASD-Okkludern völlig unklar. Selbst in den drei großen Studien CLOSURE; PC und RESPECT, die alle den interventionellen Verschluss eines PFO mit der alleinigen medikamentösen Rezidivprophylaxe bezüglich des Wiederauftretens von Schlaganfällen verglichen, gibt es kein klares Verabreichungsschema. In der CLOSURE-Studie erhielten die Patienten nach dem

Eingriff 75mg Clopidogrel für sechs Monate und zusätzlich 81-325mg Aspirin für zwei Jahre. (10) RESPECT versorgte seine Patienten ebenfalls mit 81-325mg Aspirin, allerdings nur für sechs Monate. Im ersten Monat nahmen die Patienten darüber hinaus Clopidogrel ein. (12) Die PC-Studie sah für ihre Patienten eine Kombination aus 100-325mg Aspirin für fünf bis sechs Monate und 250-500mg Ticlopidin oder 75-150mg Clopidogrel für ein bis sechs Monate vor. (11)

Wie man sieht ist also auch hier die DAPT weit verbreitet, obwohl ischämische Komplikationen nach PFO/ASD-Verschluss selten sind. Die Ursache für diese Entwicklung liegt in einer Studie von 2002 begründet. Braun et al. untersuchten ein Patientenkollektiv von 276 Patienten, die alle einen interventionellen PFO-Verschluss nach mindestens einem durchlebten ischämischen Ereignis in der Vorgeschichte erhielten. Verwendet wurden die PFO-Star-Okkluder der ersten, zweiten und dritten Generation. In acht Fällen (2,9%) konnte ein Thrombus am Okkluder detektiert werden. Betroffen waren jedoch nur Okkluder der ersten und zweiten Generation. Als Konsequenz fügten Braun et. al 75 mg Clopidogrel der antithrombozytären Therapie, die zunächst nur aus 100 mg Aspirin täglich bestanden hatte, hinzu. Gleichzeitig kam es zur Weiterentwicklung des PFO-Star-Okkluders zur 3. Generation. Dafür wurden die Nitinolärmchen des Okkluders auf die Innenseite des Okkluders verlagert, so dass der Kontakt zwischen den Nitinolärmchen und dem Blutfluss reduziert werden konnte. Daraufhin wurden keine weiteren Thromben an den 164 implantierten Okkludern der dritten Generation gefunden. (76) Seitdem wird die DAPT als antithrombozytäre Therapie in den meisten medizinischen Zentren nach PFO/ASD-Verschluss verwendet, obwohl es keine eindeutigen Daten oder Empfehlungen gibt und es bis heute unklar ist, ob das Hinzufügen des Clopidogrels oder die technische Verbesserung des Okkluders zur Abnahme der Thrombenrate geführt hat.

Darüber hinaus wurde in einer Studie von Krumsdorf et al. u.a. das Auftreten von Okkluderthromben in Abhängigkeit von dem verwendeten antithrombozytären Medikamentenregime analysiert. Von den 1000 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 98 OAK, 511 Aspirin und 391 Aspirin und Clopidogrel. 20 Fälle eines Okkluderthrombus wurden aufgezeichnet, aber keines der unterschiedlichen Medikamentenschemas zeigte eine Überlegenheit in der Vorbeugung einer

Thrombusbildung. (23) Es bleibt also weiterhin völlig unklar, welches antithrombozytäre Medikamentenregime ideal ist.

## 6 Schlussfolgerung

Die duale antithrombozytäre Therapie hat bei koronar erkrankten Patienten, die eine kardiale Stentversorgung erhalten haben, den klar erwiesenen Vorteil einer Reduktion der ischämischen Ereignisse. Patienten mit PFO bzw. ASD sind in der Regel relativ jung und gesund. Das Auftreten einer KHK findet sich in diesem Patientenkollektiv nicht gehäuft (11%). Eingeführt wurde die zusätzliche Plättchenhemmung mit Clopidogrel nach interventionellem PFO-/ASD-Verschluss nachdem Okkluderthromben bei bestimmten verwendeten Okkludern (Star-Flex) wiederholt aufgetreten waren. Die heutzutage verwendeten weiterentwickelten Okkludertypen von SJM und Occlutech weisen so gut wie keine Thrombenbildung mehr auf. Trotzdem ist die DAPT nach PFO/ASD-Verschluss weit verbreitet.

In der vorliegenden Studie wurde kein einziger Fall eines Okkluderthrombus, eines Schlaganfalls oder Myokardinfarkts verzeichnet. Demgegenüber standen allerdings drei Fälle von schweren Blutungen, von denen zwei als lebensbedrohlich eingestuft wurden. Zusätzlich zeigte sich bei unseren Untersuchungen eine hohe Rate unzureichender Plättchenhemmung durch Clopidogrel (71%). Die Zusammenschau und Auswertung der vorliegenden Daten legt somit den Schluss nahe, dass eine zusätzliche Plättchenhemmung mit Clopidogrel bei Verwendung von SJM oder Occlutech Okkludern der neuen Generation möglicherweise nicht notwendig ist. Um unsere Daten zu bestätigen und ein klares antithrombozytäres Medikamentenregime für Patienten nach interventionellem PFO/ASD-Verschluss zu finden, werden in Zukunft große randomisierte kontrollierte Studien benötigt.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Polzin A, Dannenberg L, Sophia Popp V, Kelm M, Zeus T. Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after interventional patent foramen ovale/ atrium septum defect closure. *Platelets* 2016;27:317-21.
2. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nature reviews Cardiology* 2011;8:148-60.
3. Silva GV. Patent foramen ovale. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital* 2014;41:306-8.
4. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic proceedings* 1984;59:17-20.
5. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. Mayo Clinic proceedings* 1999;74:862-9.
6. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *The New England journal of medicine* 2007;357:2262-8.
7. Handke M, Harloff A, Bode C, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a matter of age? *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2009;35:505-14.
8. Illustration of a Patent foramen ovale - Ohio, USA: Cleveland Clinic.
9. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;17:66-72.
10. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *The New England journal of medicine* 2012;366:991-9.
11. Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *The New England journal of medicine* 2013;368:1083-91.
12. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine* 2013;368:1092-100.
13. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014;45:2160-236.
14. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Padiatrie* 2010;222:321-6.
15. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet* 2014;383:1921-32.

16. Baumgartner H. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *European heart journal* 2010.
17. Sridharan S. PG, Tann O. et al. . *Cardiovascular MRI in Congenital Heart Disease An imaging Atlas*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2010:S. 24.
18. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *The New England journal of medicine* 1990;323:1645-50.
19. Radzik D, Davignon A, van Doesburg N, Fournier A, Marchand T, Ducharme G. Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life. *Journal of the American College of Cardiology* 1993;22:851-3.
20. King TD, Thompson SL, Steiner C, Mills NL. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1976;235:2506-9.
21. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal* 2013;34:3342-52.
22. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* 2005;91:444-8.
23. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:302-9.
24. Foth R, Quentin T, Michel-Behnke I et al. Immunohistochemical characterization of neotissues and tissue reactions to septal defect-occlusion devices. *Circulation Cardiovascular interventions* 2009;2:90-6.
25. Sigler M, Jux C. Biocompatibility of septal defect closure devices. *Heart* 2007;93:444-9.
26. Medical SJ. AMPLATZER Multi-Fenestrated Septal Occluder.
27. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:1822-34.
28. Siller-Matula JM, Trenk D, Schror K et al. Response variability to P2Y12 receptor inhibitors: expectations and reality. *JACC Cardiovascular interventions* 2013;6:1111-28.
29. Freedman JE, lafrati HF. Use of genetics and transcriptomics in the diagnosis and treatment of coronary artery disease. *Revista espanola de cardiologia* 2010;63:1123-6.
30. Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *Journal of internal medicine* 2002;252:233-8.
31. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13.

32. Bonello L, Tantry US, Marcucci R et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:919-33.
33. Garabedian T, Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2013;3:23-37.
34. Sibbing D, von Beckerath O, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology* 2007;100:203-5.
35. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:2261-73.
36. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *The Journal of clinical investigation* 1982;69:1366-72.
37. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
38. Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther* 2014;141:69-78.
39. Polzin A, Zeus T, Schror K, Kelm M, Hohlfeld T. Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:1725-6.
40. Stone GW, Witzensichler B, Weisz G et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382:614-23.
41. Mayer K, Bernlochner I, Braun S et al. Aspirin Treatment and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: Results of the ISAR-ASPI Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:863-71.
42. Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *The New England journal of medicine* 2005;353:2361-72.
43. Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P et al. Specific impairment of human platelet P2Y<sub>12</sub> ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999;19:2007-11.
44. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2005;3:85-92.
45. Schwarz UR, Geiger J, Walter U, Eigenthaler M. Flow cytometry analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction

pathways in human platelets--definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects. *Thromb Haemost* 1999;82:1145-52.

46. Bouman HJ, Parlak E, van Werkum JW et al. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8:482-8.

47. Born GV, Cross MJ. The Aggregation of Blood Platelets. *The Journal of physiology* 1963;168:178-95.

48. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:961-5.

49. Polzin A. Freisetzung von Sphingosin-1-Phosphat aus Thrombozyten im Akuten Koronarsyndrom. Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie: Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, 2011:66.

50. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013;145:6-23.

51. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:1557-63.

52. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011;305:1097-105.

53. Hulot JS, Bura A, Villard E et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-7.

54. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2007;5:2429-36.

55. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.

56. Hobson AR, Qureshi Z, Banks P, Curzen N. Gender and responses to aspirin and clopidogrel: insights using short thrombelastography. *Cardiovasc Ther* 2009;27:246-52.

57. Price MJ, Nayak KR, Barker CM, Kandzari DE, Teirstein PS. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:1339-43.

58. Geisler T, Grass D, Bigalke B et al. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 2008;6:54-61.

59. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *European heart journal* 2006;27:1166-73.
60. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2007;357:2001-15.
61. Grinstein J, Cannon CP. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy. *Clinical cardiology* 2012;35:673-81.
62. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *The New England journal of medicine* 2001;345:1809-17.
63. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2005;95:973-5.
64. Cuisset T, Frere C, Quilici J et al. Aspirin noncompliance is the major cause of "aspirin resistance" in patients undergoing coronary stenting. *American heart journal* 2009;157:889-93.
65. Solheim S, Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Thrombosis and haemostasis* 2006;96:660-4.
66. Chirumamilla AP, Maehara A, Mintz GS et al. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study. *JACC Cardiovascular imaging* 2012;5:540-9.
67. Franke A, Kuhl HP. The role of antiplatelet agents in the management of patients receiving intracardiac closure devices. *Current pharmaceutical design* 2006;12:1287-91.
68. Brandt RR, Neumann T, Neuzner J, Rau M, Faude I, Hamm CW. Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in adult patients using the Amplatzer occlusion device: no evidence for thrombus deposition with antiplatelet agents. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2002;15:1094-8.
69. Anzai H, Child J, Natterson B et al. Incidence of thrombus formation on the CardioSEAL and the Amplatzer interatrial closure devices. *The American journal of cardiology* 2004;93:426-31.
70. Roymanee S, Promphan W, Tonklang N, Wongwaitawee Wong K. Comparison of the Occlutech (R) Figulla (R) septal occluder and Amplatzer (R) septal occluder for atrial septal defect device closure. *Pediatric cardiology* 2015;36:935-41.
71. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *The American journal of medicine* 1993;95:315-28.
72. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.

73. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 2002;288:2411-20.
74. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001;358:527-33.
75. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2012;79:453-95.
76. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. Journal of the American College of Cardiology 2002;39:2019-25.

# Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Tobias Zeus bedanken. Vielen Dank für die Ermöglichung dieser Arbeit sowie für die tatkräftige Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Ich danke meinem Betreuer Dr. med. Amin Polzin, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und sich sehr viel Zeit für all meine Fragen und Probleme genommen hat. Danke für zahlreiche Stunden engagierter und motivierter Zusammenarbeit, für wertvolle Diskussionen und konstruktive Vorschläge. Ich weiß, das alles ist nicht selbstverständlich.

Auch danken möchte ich meiner Familie und meinen Freunden sowie meinem Partner Sebastian. Vielen Dank für eure Liebe, eure Unterstützung, eure Geduld und euer Vertrauen in mich. Vielen Dank für all die offenen Ohren, Ratschläge und die schönen gemeinsamen Stunden! Ich bin sehr dankbar, dass ich euch in meinem Leben habe.

# **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, den

Valérie-Sophia Popp